

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

Бусульфан, таблетки

ФС.3.1.0123.22

Бусульфан, таблетки

Busulfani tabulettae

Взамен ГФ X, ст. 418

---

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бусульфан, таблетки (таблетки покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества бусульфана  $C_6H_{14}O_6S_2$ .

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность.** ГХ. Время удерживания одного из основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика 1,4-дийодбутана на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

**Метансульфоновая кислота.** Не более 3,0 %. Определение проводят методом ионообменной хроматографии (ОФС «Ионообменная хроматография»).

**Подвижная фаза (ПФ).** В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,140 г натрия гидрокарбоната, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 30:70.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 75,0 мг натрия бутансульфоната, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 14 мг бусульфана, прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта, 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком, периодически встряхивая, до получения однородной суспензии, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин или фильтруют. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 84 мг (точная навеска) метансульфоновой кислоты, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 25,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25,0 мг натрия хлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 28,0 мг метансульфоновой кислоты, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл

помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

#### *Хроматографические условия*

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Колонка                      | 250 × 4,0 мм, анионообменная смола<br>сильноосновная для хроматографии, 13 мкм; |
| Температура колонки          | 30 °С;  |
| Скорость потока              | 2,0 мл/мин;   |
| Подаватель                   | анионный, 9 мА;   |
| Детектор                     | кондуктометрический;  |
| Объём пробы                  | 25 мкл;   |
| Время<br>хроматографирования | 1,2-кратное от времени удерживания пика<br>хлорид-аниона.                       |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Метансульфонат – около 3 мин; бутансульфонат – около 4 мин; хлорид – около 5 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* ( $R_S$ ) между пиками бутансульфонат-аниона и хлорид-аниона должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение* ( $R_S$ ) между пиками метансульфонат-аниона и бутансульфонат-аниона должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии пика* ( $A_S$ ) метансульфонат-аниона должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *фактор асимметрии пика* ( $A_S$ ) бутансульфонат-аниона должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику метансульфонат-аниона, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика метансульфонат-аниона должно быть не менее 10.

Содержание метансульфоновой кислоты в препарате процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{B_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 5 \cdot P \cdot G}{B_0 \cdot a_1 \cdot 200 \cdot 250 \cdot L} = \frac{B_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{B_0 \cdot a_1 \cdot 200 \cdot L'}$$

где  $B_1$  – отношение площади пика метансульфонат-аниона к площади пика бутансульфонат-аниона на хроматограмме испытуемого раствора;

$B_0$  – отношение площади пика метансульфонат-аниона к площади пика бутансульфонат-аниона на хроматограмме стандартного раствора;

$a_1$  – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

$a_0$  – навеска метансульфоновой кислоты, мг;

$P$  – содержание основного вещества в метансульфоновой кислоте, %;

$G$  – средняя масса одной таблетки, мг;

$L$  – заявленное количество бусульфана в одной таблетке, мг.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,10 мл 1,5-дийодпентана, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор натрия йодида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 г натрия йодида, прибавляют 70 мл ацетона, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг бусульфана, прибавляют 10 мл ацетона, 10,0 мл раствора внутреннего стандарта, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ацетоном до метки, перемешивают и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл около 40 мг (точная навеска) стандартного образца бусульфана, растворяют в 50 мл ацетона, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора ацетоном до метки.

В отдельные конические колбы с притёртыми пробками вместимостью 50 мл, помещают по 5,0 мл испытуемого и стандартного растворов, прибавляют по 5,0 мл раствора натрия йодида, закрывают колбы пробками, выдерживают при температуре 50 °С в течение 90 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют по 15,0 мл воды и по 20,0 мл гексана, закрывают колбы пробками, встряхивают в течение 1 мин и оставляют на 10 мин для расслоения слоёв. Для анализа используют верхний слой. Срок годности растворов – 24 ч при хранении в защищённом от света месте в плотно закрытой таре.

#### *Хроматографические условия*

|         |  |
|---------|--|
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(диметил)(дифенил)силоксана, 1,5 мкм; |
|---------|--|

|                           |                         |         |
|---------------------------|-------------------------|---------|
| Детектор                  | пламенно-ионизационный; |         |
| Газ-носитель              | азот для хроматографии; |         |
| Деление потока            | 1:3;                    |         |
| Скорость потока           | 3,8 мл/мин;             |         |
| Объём пробы               | 1 мкл;                  |         |
| Температура               | колонка                 | 160 °С  |
|                           | инжектор                | 200 °С; |
|                           | детектор                | 280 °С; |
| Время хроматографирования | 10 мин.                 |         |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Порядок выхода пиков.* Гексан, 1,4-дийодбутан, 1,5-дийодпентан.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение ( $R_s$ )* между пиками 1,4-дийодбутана и 1,5-дийодпентана должно быть не менее 3,0;

- *отношение сигнал/шум ( $S/N$ )* для пика 1,4-дийодбутана должно быть не менее 100;

- *фактор асимметрии пика ( $A_s$ )* 1,4-дийодбутана должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *фактор асимметрии пика ( $A_s$ )* 1,5-дийодпентана должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *эффективность хроматографической колонки ( $N$ )*, рассчитанная по пику 1,4-дийодбутана, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки ( $N$ )*, рассчитанная по пику 1,5-дийодпентана, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание бусульфана  $C_6H_{14}O_6S_2$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{B_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 5 \cdot P \cdot G}{B_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot L} = \frac{B_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{B_0 \cdot a_1 \cdot 4 \cdot L},$$

- где  $B_1$  – отношение площади пика 1,4-дийодбутана к площади пика 1,5-дийодпентана на хроматограмме испытуемого раствора;
- $B_0$  – отношение площади пика 1,4-дийодбутана к площади пика 1,5-дийодпентана на хроматограмме стандартного раствора;
- $a_1$  – навеска порошка растёртых таблеток, мг;
- $a_0$  – навеска стандартного образца бусульфана, мг;
- $P$  – содержание бусульфана в стандартном образце бусульфана, %;
- $G$  – средняя масса одной таблетки, мг;
- $L$  – заявленное количество бусульфана в одной таблетке, мг.

**Хранение.** В защищённом от света месте.