МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бикалутамид** |  | **ФС.2.1.0636** |
| **Бикалутамид** |  |  |
| **Bicalutamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H14F4N2O4S | М.м. 430,37 |
| [90357-06-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-2-Гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(4-фторфенил)сульфонил]пропанамид.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % бикалутамида в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый порошок.

\*Обладает полиморфизмом.

**Растворимость.** Легко растворим или растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бикалутамида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бикалутамида на хроматограмме раствора стандартного образца бикалутамида (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,1 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,1 мл трифторуксусной кислоты и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 1:2.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бикалутамида (А).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бикалутамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бикалутамида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца бикалутамида (А) 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 0,25 мл раствора стандартного образца бикалутамида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бикалутамида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*RS*)-2-гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-(фенилсульфонил)пропанамид [90357-05-4].

Примесь В: (2*RS*)-2-гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(2-фторфенил)сульфонил]пропанамид [1159977-36-2].

Примесь С: (2*RS*)-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(4-фторфенил)сульфонил]пропанамид [906008-94-4].

Примесь D: 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрил [654-70-6].

Примесь Е: *rac*-(2*R*)-2-гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(*R*)-(4-фторфенил)сульфинил]пропанамид [945419-64-7].

Примесь F: *rac*-(2*R*)-2-гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(*S*)-(4-фторфенил)сульфинил]пропанамид [1080647-26-2].

Примесь J: (2*RS*)-2-гидрокси-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)-4-цианофенил]-3-[(4-фторфенил)сульфанил]пропанамид [90356-78-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–16,5 | 67 | 33 |
| 16,5–26,5 | 67 → 40 | 33 → 60 |
| 26,5–32,5 | 40 → 5 | 60 → 95 |
| 32,5–32,6 | 5 → 67 | 95 → 33 |
| 32,6–35 | 67 | 33 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца бикалутамида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Бикалутамид – 1 (около 16 мин); примесь D – около 0,3; примесь Е – около 0,64; примесь F – около 0,67; примесь А – около 0,83; примесь В – около 0,94; примесь С – около 1,33; примесь J – около 1,56.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примесей Е и F должно быть не менее 0,8;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси F и бикалутамида должно быть не менее 8,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца бикалутамида (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) бикалутамида должен быть не более 1,3;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бикалутамида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадей пиков примеси D умножают на 0,71, примеси А – на 0,91.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙0,5∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бикалутамида на хроматограмме раствора стандартного образца бикалутамида (Б); |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца бикалутамида, мг; |
|  | *P* | – | содержание бикалутамида в фармакопейном стандартном образце бикалутамида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь D – не более 0,1 %;

- примесь E – не более 0,1 %;

- примесь F – не более 0,1 %;

- примесь A – не более 0,2 %;

- примесь B – не более 0,2 %;

- примесь C – не более 0,2 %;

- примесь J – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 480:520.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бикалутамида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца бикалутамида (А) (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бикалутамида и испытуемый раствор.

Время удерживания бикалутамида – около 3 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца бикалутамида:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) бикалутамида должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бикалутамида должно быть не более 2 % (6 введений).

Содержание бикалутамида C18H14F4N2O4S в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙10∙0,5∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙10∙20∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бикалутамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бикалутамида на хроматограмме раствора стандартного образца бикалутамида; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца бикалутамида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание бикалутамида в фармакопейном стандартном образце бикалутамида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.