МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Летрозол** |  | **ФС.2.1.0445** |
| **Летрозол** |  |  |
| **Letrozolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H11N5 | М.м. 285,30 |
| [112809-51-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4,4'-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-илметилен)дибензонитрил.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % летрозола C17H11N5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим или растворим в метиленхлориде, мало растворим в метаноле, 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 летрозола.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 181 до 188 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 30:70.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 60 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца летрозола А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца летрозола, растворяют в 30 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца летрозола Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца летрозола А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца летрозола и 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси A, растворяют в 30 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора 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 летрозола Б и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 4,4'-(4*H*-1,2,4-триазол-4-илметилен)дибензонитрил [112809-52-6].

Примесь B: 4,4',4"-метантриилтрибензонитрил [113402-31-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 70 → 30 | 30 → 70 |
| 25–25,01 | 30 → 70 | 70 → 30 |
| 25–35 | 70 | 30 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Летрозол – 1 (около 13 мин); примесь A – около 0,67; примесь B – около 2,40.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси В используют относительное время удерживания соединений.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и летрозола должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца летрозола Б*фактор асимметрии пика* (*AS*) летрозола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙200∙1∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20∙100},$$

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

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь A – не более 0,3 %;

- примесь B – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- 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 0,3 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 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 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**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.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 30 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца летрозола А и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца летрозола А *фактор асимметрии пика* (*AS*) летрозола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

Содержание летрозола C17H11N5 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытой упаковке.