ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

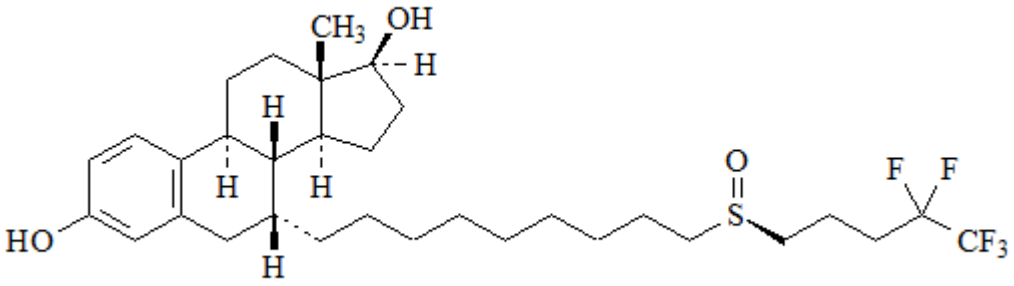
ФС.0.0.0000

Вводится впервые

ФУЛВЕСТРАНТ

Fulvestrantum

Fulvestrant



$C_{32}H_{47}F_5O_3S$ M_r 607
[129453-61-8]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

7α -[9-[(*RS*)-4,4,5,5,5-пентафторпентан-1-сульфинил]нонил]эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β -диол.

Содержание: от 97,0 % до 102,0 % в пересчёте на безводное вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или почти белый порошок.

***Растворимость*:** практически нерастворима в воде, легко растворима в этаноле (96 %) и в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Проводят либо испытания А, Б, либо испытания Б, В.

А. **Удельное оптическое вращение** (*ОФС «Оптическое вращение»*). От +108 до +115 в пересчёте на безводное вещество, измеряют при длине волны 365 нм и температуре 25 °С.

ПРОЕКТ

0,50 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

Б. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *фулвестранта.*

В. Стереохимическая чистота (см. раздел *Испытания*).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*).

0,1 г испытуемого образца растворяют в *этаноле (96 %) Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р1* и доводят объём раствора тем же растворителем до 5,0 мл.

Раствор сравнения (а). 50,0 мг фармакопейного стандартного образца *фулвестранта* растворяют в *метаноле Р1* и доводят объём раствора тем же растворителем до 5,0 мл.

Раствор сравнения (б). 10 мг фармакопейного стандартного образца *фулвестранта для пригодности системы* (содержащего примеси A, B, C, D, F) растворяют в 1,0 мл *метанола Р1*.

Раствор сравнения (в). 1,0 мл испытуемого раствора доводят *метанолом Р1* до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *метанолом Р1* до объёма 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии, октилсилильным, эндкепированным Р*, с размером частиц 3,5 мкм;

ПРОЕКТ

– *температура колонки*: 40 °С;

– *подвижные фазы*:

–*подвижная фаза А*: *метанол Р2 – ацетонитрил Р1 – вода для хроматографии Р* (27:32:41 *об/об/об*);

– *подвижная фаза Б*: *вода для хроматографии Р – метанол Р2 – ацетонитрил Р1* (10:41:49 *об/об/об*);

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–25	100	0
25–55	100 → 0	0 → 100
55–65	0	100

– *скорость потока*: 2 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 225 нм;

– *объём вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (б), (в).

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *фулвестранта для пригодности системы* и хроматограмму раствора сравнения (б) для идентификации пиков примесей A, B, C, D, F.

Относительное удерживание по фулвестранту (время удерживания – около 23 мин): примесь F – около 0,4; примесь A – около 1,1, примесь B – около 1,2; примесь C – около 1,7; примесь D – около 1,9.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

– *разрешение*: не менее 1,5 между пиками фулвестранта и примеси A.

Расчёт содержания примесей в процентах:

– *поправочные коэффициенты*: умножают площадь пика примеси на соответствующий поправочный коэффициент: примесь D – 0,7; примесь F – 0,3;

– для каждой примеси используют концентрацию фулвестранта в растворе сравнения (в).

ПРОЕКТ

Пределы содержания примесей:

– *примеси D*: не более 0,6 %;

– *примеси C*: не более 0,3 %;

– *примеси B*: не более 0,2 %;

– *примеси F*: не более 0,15 %;

– *неспецифицированные примеси*: не более 0,10 % каждой примеси;

– *сумма примесей*: не более 1,0 %;

– *порог информирования*: 0,05 %.

Стереохимическая чистота. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*) с использованием метода нормализации.

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Раствор сравнения. 5 мг фармакопейного стандартного образца *фулвестранта* растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 5 мл.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хирального разделения, производное амилозы Р*, с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 25 °С;

– *подвижная фаза: пропанол Р1 – гептан Р (*15:85 *об/об*);

– *скорость потока*: 0,9 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

– *объём вводимой пробы*: 10 мкл;

– *время хроматографирования*: должно в 2 раза превышать время удерживания фулвестранта эпимера В.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *фулвестранта* и

ПРОЕКТ

хроматограмму раствора сравнения для идентификации пиков фулвестранта эпимеров А и В.

Относительное удерживание по фулвестранту эпимера В (время удерживания – около 18 мин): фулвестрант эпимера А – около 1,2.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения):

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками фулвестранта эпимера В и фулвестранта эпимера А.

Пределы содержания примесей:

– *фулвестранта эпимера А*: от 42 % до 48 %;

– *фулвестранта эпимера В*: от 52 % до 58 %.

Вода (*ОФС* «*Микроопределение воды»*). Не более 0,5 %.

Определение проводят с использованием 50 мг испытуемого образца.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца в платиновом тигле.

Бактериальные эндотоксины (*ОФС «Бактериальные эндотоксины»*). Менее 1,25 МЕ/мг.

Испытание проводят в случае, если субстанция предназначена для использования в производстве лекарственных препаратов для парентерального применения, без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

Испытуемый раствор. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 мл *этанола (96 %) Р* и доводят водой для бактериальных эндотоксинов до объёма 80 мл.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*) в условиях, описанных в испытании *родственные примеси* со следующими изменениями.

Вводимая проба: испытуемый раствор и раствор сравнения (а).

ПРОЕКТ

Содержание $C_{32}H_{47}F_5O_3S$ в процентах рассчитывают с учётом значения содержания в фармакопейном стандартном образце *фулвестранта*.

ХРАНЕНИЕ

Хранить в защищённом от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Если вещество стерильно, хранить в стерильной, герметично укупоренной упаковке с контролем первого вскрытия.

ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

Указывают: где это применимо, что вещество пригодно для использования при производстве препаратов для парентерального применения.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: B, C, D, F.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *A, E.*

A. 7β-[9-[(*RS*)-4,4,5,5,5-пентафторпентан-1-сульфинил]нонил]эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол (7β-фулвестрант),

B. 7α-[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентан-1-сульфонил)нонил]эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол,

C. 7ξ-[9-[(Ξ)-9-[(Ξ)-4,4,5,5,5-пентафторпентан-1-сульфинил]нонан-1-сульфинил]нонил]эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол,

D. 7ξ,7′ξ-нонан-1,9-диилди(эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол),

E. 7-[9-[(Ξ)-4,4,5,5,5-пентафторпентан-1-сульфинил]нонил]эстра-1,3,5(10),6-тетраен-3,17β-диол (Δ6-фулвестрант),

F. 3,17β-дигидрокси-7ξ-[9-[(Ξ)-4,4,5,5,5-пентафторпентан-1-сульфинил]нонил]эстра-1,3,5(10)-триен-6-он (6-кето-фулвестрант).

ПРОЕКТ