

БІКАЛУТАМІДУ ТАБЛЕТКИ

Bicalutamidi tabulettae

BICALUTAMIDE TABLETS

Бікалутаміду таблетки містять бікалутамід.

Препарат має відповідати вимогам монографії «Таблетки» й наведеним нижче вимогам.

Вміст бікалутаміду (C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S) у таблетці. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від вмісту бікалутаміду, зазначеного в маркуванні.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

A. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

Підготування випробовуваного зразка. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.1 г бікалутаміду, додають 10 мл ацетону P, струшують і центрифугують. Надосадову рідину фільтрують крізь фільтр зі скловолокна. Фільтрат випарюють у потоці азоту P за температури 40 °C протягом 30 хв насухо.

Відповідність: спектр ФСЗ ДФУ бікалутаміду або *referens spectrum of bicalutamide (RS 466)* Британської Фармакопеї.

B. Переглядають хроматограми, одержані в кількісному визначенні.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння.

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення (2.9.3).

Середовище розчинення: розчин 10 г/л натрію додецилсульфату P, 900 мл.

Обладнання: прилад 2, швидкість обертання — 50 об/хв.

Час розчинення: 45 хв.

Випробовуваний розчин. Аліквоту фільтрату проби розводять, якщо потрібно, середовищем розчинення, щоб одержати розчин з очікуваною концентрацією 0.056 мг/мл бікалутаміду.

Розчин порівняння. Готують розчин із концентрацією 0.056 мг/мл ФСЗ ДФУ бікалутаміду або *bicalutamide BPCRS* у середовищі розчинення.

Компенсаційний розчин. Середовище розчинення.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину й розчину порівняння вимірюють у максимумі за довжини хвилі 272 нм.

Обчислюють вміст C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S у середовищі розчинення, враховуючи заявлений вміст C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S у ФСЗ ДФУ бікалутаміду або *bicalutamide BPCRS*.

Нормування: не менше 75 % (Q) від вмісту C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S, зазначеного в маркуванні.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчинник A. Фосфорна кислота P — ацетонітрил P1 — вода P (0.5:500:500).

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 25 мг бікалутаміду, додають розчинник A, витримують в ультразвуковій бані, розводять вміст тим самим розчинником, щоб одержати розчин із концентрацією 1 мг/мл бікалутаміду, і фільтрують.

Розчин порівняння (a). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчинником A до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять тим самим розчинником до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (b). 5 мг ФСЗ бікалутаміду для перевірки придатності хроматографічної системи (містить домішки B і C) розчиняють у розчиннику A та доводять тим самим розчинником до об'єму 5.0 мл.

Розчин порівняння (c). Готують розчин із концентрацією 0.01 мг/мл ФСЗ ДФУ бікалутаміду домішки D або *bicalutamide impurity D BPCRS* у розчиннику A.

Колонка:

— розмір: 0.25 м × 4.6 мм;

— нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний P (5 мкм)⁽¹⁾;

— температура: 50 °C.

Рухома фаза:

— рухома фаза A: фосфорна кислота P — ацетонітрил P1 — вода P (1.9:100:1900);

— рухома фаза B: фосфорна кислота P — вода P — ацетонітрил P1 (1.9:100:1900);

Час (хв)	Рухома фаза A (% об/об)	Рухома фаза B (% об/об)
0–3	92	8
3–23	92 → 67	8 → 33
23–43	67 → 50	33 → 50
43–55	50	50
55–56	50 → 92	50 → 8
56–60	92	8

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 210 нм.

Інжекція: 10 мкл.

Ідентифікація домішок:

1) Наприклад, Kromasil C18.

— використовують хроматограму, що додається до ФСЗ бікалутаміду для перевірки придатності хроматографічної системи (bicalutamide for system suitability EPCRS), і хроматограму розчину порівняння (b) для ідентифікації піків домішок В і С;

— використовують хроматограму розчину порівняння (c) для ідентифікації піка домішки D.

Відносне утримування до бікалутаміду (час утримування — приблизно 38 хв): домішки В — приблизно 0.98; домішки С — приблизно 1.1; домішки D — приблизно 0.68.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

— **відношення «пік/западина»:** не менше 2.5, де H_p — висота піка домішки В над екстрапольованою базовою лінією; H_v — висота найнижчої точки кривої, яка розділяє пік домішки В і пік бікалутаміду, над базовою лінією.

Нормування:

— **домішка D:** на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки D не має перевищувати двох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %);

— **домішка С:** на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки С не має перевищувати 1.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.15 %);

— **будь-яка інша домішка:** на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати двох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.2 %);

— **сума домішок:** на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків усіх домішок не має перевищувати семи площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.7 %);

— **не враховують:** будь-який пік, площа якого не перевищує площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.1 %).

— **нерухома фаза:** силікагель для хроматографії октадецилсилільний Р (4 мкм)²⁾;

— **температура:** 30 °С.

Рухома фаза: трифтороцтова кислота Р — ацетонітрил Р — вода Р (1:350:650).

Швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 270 нм.

Інжекція: 10 мкл.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння:

— **ефективність колонки:** не менше 2000 теоретичних тарілок для піка бікалутаміду.

Обчислюють вміст $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$ у таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, враховуючи заявлений вміст $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$ у ФСЗ ДФУ бікалутаміду або bicalutamide ВРСRS.

ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії Bicalutamide Європейської Фармакопеї.

Монографію розроблено на основі монографії Bicalutamide Tablets Британської Фармакопеї.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчинник В. Вода Р — ацетонітрил Р (40:60).

Випробовуваний розчин. До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 0.25 г бікалутаміду, додають 40 мл води Р, витримують в ультразвуковій бані, доводять ацетонітрилом Р до об'єму 100.0 мл, перемішують і центрифугують. 1.0 мл надосадової рідини доводять розчинником В до об'єму 25.0 мл.

Розчин порівняння. Готують розчин із концентрацією 0.1 мг/мл ФСЗ ДФУ бікалутаміду або bicalutamide ВРСRS у розчиннику В.

Колонка:

— **розмір:** 0.15 м × 3.9 мм;

2) Наприклад, Novapak C18.