**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Циклофосфамид, ФС**

**порошок, лиофилизат для**

**приготовления раствора для инъекций Взамен ФС 42-2289-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат циклофосфамид, порошок, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества циклофосфамида в пересчёте на сухое вещество.

Примечание. При работе с циклофосфамидом следует принимать меры, предохраняющие от попадания препарата на кожу и слизистые оболочки.

Описание. *Порошок*. Белый или почти белый кристаллический порошок или белые кристаллы.

*Лиофилизат*. Белая или белая с серовато-желтоватым оттенком масса.

**Время растворения**. *Порошок*. Не более 15 мин.

*Лиофилизат*. Не более 5 мин.

Содержимое флакона растворяют в соответствующем объеме воды для инъекций, указанном в инструкции по медицинскому применению (2 % раствор циклофосфамида в воде для инъекций).

Подлинность. *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр препарата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца циклофосфамида.

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, окраске и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А («Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* 0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды и прибавляют 5 мл 4,25 % раствора нитрата серебра; раствор должен остаться прозрачным. Раствор нагревают до кипения, должен образоваться белый осадок, который растворяется в 25 % концентрированном растворе аммиака и вновь осаждаться при добавлении азотной кислоты разведенной 12,5 %.

*4. Качественная реакция.* К 0,1 г препарата прибавляют 3 млазотной кислоты концентрированной и 1 мл серной кислоты концентрированной. Раствор нагревают до обесцвечивания. После охлаждения прибавляют 10 мл воды, раствор снова нагревают до 60 °С и прибавляют 10 мл 10 % раствора аммония молибдата; должно появиться ярко-желтое окрашивание и через некоторое время выпасть желтый осадок.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г препарата в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор 0,2 г препарата в 10 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 3,0 до 6,7 (2 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3). Определение проводят через 30 мин после приготовления раствора.

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Муравьиная кислотабезводная *–* ацетон – вода – метилэтилкетон 2:4:12:80.

*Испытуемый раствор А.* 0,1 г препарата помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в этаноле и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Испытуемый раствор Б.* 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Раствор сравнения А.* 10 мг стандартного образца циклофосфамида помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в этаноле и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Раствор сравнения Б.* 0,1 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора этанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл каждого раствора. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 110 °С в течение 10 мин.

На дно хроматографической камеры помещают чашку для выпаривания, содержащую 5 % водный раствор калия перманганата, к которому прибавляют равный объем хлористоводородной кислоты концентрированной. В камеру помещают горячую ТСХ пластинку и закрывают. Выдерживают в течение 2 мин. Вынимают пластинку и помещают в поток холодного воздуха для удаления избытка хлора – при нанесении на пластину ниже уровня проб одной капли раствора крахмала с калия йодидом появляется лишь очень бледное синее окрашивание (следует избегать длительного воздействия холодного воздуха). Опрыскивают раствором крахмала с калия йодидом и выдерживают в течение 5 мин.

Зона адсорбции любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

Зоны адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Вода**. От 5,5 % до 7,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) препарата.

**Масса содержимого упаковки**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,1 ЕЭ на 1 мг циклофосфамида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 4 мл спирта 96 %, прибавляют 20 мл воды и 20 мл 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают и количественно переносят с помощью 20 мл воды в мерную колбу вместимостью 100 мл*.* Прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 %, 25 мл 0,1 М раствора нитрата серебра и доводят объем раствора водой до метки. Содержимое колбы хорошо перемешивают и фильтруют. Первые 20 мл фильтрата отбрасывают. К 50 мл фильтрата прибавляют 10 мл азотной кислоты разведенной 16 %, 5 мл 30 % раствора железа(III) аммония сульфата и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления красноватой окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 13,05 мг циклофосфамида C7H15Cl2N2O2P.

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.