**Гемцитабина гидрохлорид, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гемцитабина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Препарат получают лиофилизацией из раствора, содержащего необходимое количество гемцитабина гидрохлорида и вспомогательных веществ.

Cодержит количество гемцитабина гидрохлорида, эквивалентное не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества гемцитабина C9H11F2N3O4·в одном флаконе.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лиофилизаты».

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

**Время растворения.** К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

Время растворения не должно превышать 3 мин.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 2,7 до 3,3 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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 ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Доводят рН раствора натрия дигидрофосфата моногидрата с концентрацией 13,8 г/л до 2,5 ± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза В (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого флаконов, содержащую около 50 мг гемцитабина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и 10 мг (точная навеска) стандартного образца гемцитабина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 10,0 мг стандартного образца гемцитабина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 4 мл 3 М раствора калия гидроксида в метаноле и укупоривают колбу пробкой. Нагревают раствор при 55 °С в течение 6 – 16 ч, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 1 % фосфорной кислотой разведенной до метки. Раствор содержит примесь В.

Примечание.

Примесь А: 4-аминопиримидин-2(1*H*)-он (цитозин), СAS 71-30-7;

Примесь В: 4-Амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор-α-D-*эритро*-пентофуранозил)пиримидин-2(1*H*)-она гидрохлорид (гемцитабина α-аномер), CAS 95058-85-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | *ПФА*, *%* | *ПФБ*, *%* | Режим |
| 0–8 | 97 | 3 | Изократический |
| 8–13 | 97 → 50 | 3 → 50 | Линейный градиент |
| 13–20 | 50 | 50 | Изократический |
| 20–25 | 50 → 97 | 50 → 3 | Линейный градиент |
| 25–30 | 97 | 3 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, стандартный раствор и раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и гемцитабина должно быть не менее 8.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор ассиметрии* пика (*AS*) гемцитабина должен быть не более 1,5;

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

*Относительные времена удерживания соединений:* гемцитабин – 1,0 (около 8 мин); примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,7.

Содержание примеси А в препарате в процентах от заявленного количества гемцитабина (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙25∙1∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого флаконов, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гемцитабина в одном флаконе, мг. |

Содержание единичной примеси, кроме примеси А, в препарате в процентах от заявленного количества гемцитабина (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙25∙1∙G∙P∙0,8783}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙G∙P∙0,8783}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гемцитабина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого флаконов, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание гемцитабина гидрохлорида в стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гемцитабина в одном флаконе, мг; |
|  | 0,8783 | **–** | фактор пересчета гемцитабина гидрохлорида на гемцитабин. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А– не более 0,1 %;

- примесь В– не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,05 ЕЭ/мг гемцитабина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) содержимого флаконов.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого флаконов, содержащую около 25 мг гемцитабина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гемцитабина гидрохлорида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гемцитабина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца гемцитабина гидрохлорида в изократическом режиме с использованием ПФА.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида:

- *фактор ассиметрии* пика (*AS*) гемцитабина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гемцитабина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание гемцитабина C9H11F2N3O4 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙250∙G∙P∙0,8783}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙G∙P∙0,8783}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гемцитабина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гемцитабина на хроматограмме раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска содержимого флаконов, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание гемцитабина гидрохлорида в стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гемцитабина в одном флаконе, мг; |
|  | 0,8783 | **–** | фактор пересчета гемцитабина гидрохлорида на гемцитабин. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.