**Фторурацил, ФС**

**раствор для инъекций, инфузий**

**и внутриполостного введения**

**Фторурацил,**

**раствор для инъекций, инфузий**

**и внутриполостного введения**

**Fluorouracilum,**

**iniectio, infusione**

**et administrationis intracavitary Взамен ФС 42-1803-92**

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фторурацил, раствор для инъекций, инфузий и внутриполостного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фторурацила C4H3FN2O2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фторурацила на хроматограмме раствора стандартного образца фторурацила (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра»)*.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца фторурацила в области длин волн от 230 до 350 нм должны иметь максимум и минимум при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают объём препарата, соответствующий около 50 мг фторурацила и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца фторурацила*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг стандартного образца фторурацила, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*3. Качественная реакция на натрий*. Препарат должен давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 8,6 до 9,4 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

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

**Родственные примеси**.

***Мочевина.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол— этилацетат 1:2:7.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,25 г фторурацила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца мочевины, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки, наносят по 20 мкл испытуемого раствора (100 мкг), раствора сравнения (4 мкг) и 10 мкл (2 мкг) раствора сравнения (для пригодности хроматографической системы). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают диметиаминобензальдегидаспиртовым раствором. Пластинку выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105ºС в течение 3 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения при нанесении 10 мкл чётко видна зона адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по величине и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %).

***Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Калия дигидрофосфата раствор 0,05 М, доведённого до pH 5,7±0,1 калия гидроксида раствором 5 М.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём раствора, соответствующий около 50 мг фторурацила и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца фторурацила.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца фторурацила, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С* (А). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С фторурацила, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С* (Б). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца примеси С (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца фторурацила, добавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси С (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь С (урацил): пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион; CAS 66-22-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 266 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси С (Б), раствор сравнения, раствор стандартного образца фторурацила, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Фторурацил – 1 (около 6 мин); примесь С – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси С и фторурацила должно быть не менее 2,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси С (Б):

*– фактор асимметрии пика (AS)* пика примеси С должен быть не более 2,0;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика примеси С должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси С должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца фторурацила:

*– фактор асимметрии пика (AS)* пика фторурацила должен быть не более 2,0;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика фторурацила должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фторурацила должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание примеси С в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2,5∙1∙P∙50∙50}{S\_{0}∙50∙10∙100∙V\_{1}∙5∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙V\_{1}∙40}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С (Б); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси С, мг; |
|  | *V1* | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл |
|  | *P* | − | содержание примеси С в стандартном образце примеси С, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание фторурацила в одном флаконе, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой другой примеси, кроме примеси С, не должна превышать двукратную площадь пика фторурацила на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- примесь С – не более 0,25 %;

- сумма примесей – не более 1 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика фторурацила на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг фторурацила (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца фторурацила.

Содержание фторурацила C4H3FN2O2 во флаконе в процентах (*Х*) от заявленного, вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙P∙50∙50}{S\_{0}∙10∙10∙V\_{1}∙5∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика фторурацила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фторурацила на хроматограмме раствора стандартного образца фторурацила; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца фторурацила, мг; |
|  | *P* | − | содержание фторурацила в стандартном образце фторурацила, %; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное содержание фторурацила в одном флаконе, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.