|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Винбластина сульфат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Винбластин, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения** |  |  |
| **Vinblastini sulfatis lyophilisatum pro solutione pro injectione intravenosa** |  | **Взамен ВФС 42-1097-81** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат винбластина сульфат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0% от заявленного количества винбластина сульфата C46H58N4O9·H2SO4.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика винбластина на хроматограмме раствора стандартного образца винбластина сульфата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К навеске препарата, соответствующей 2 мг винбластина сульфата, прибавляют 0,2 мл ванилина раствора 2 % в хлористоводородной кислоте; в течение 1 мин должно появиться розовое окрашивание.

*3. Качественная реакция*. К навеске препарата, соответствующей 5 мг винбластина сульфата, прибавляют 5 мл воды; раствор должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Время растворения.** В соответствии ОФС «Время растворения». К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

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

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 3,5 до 6,0 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», 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.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 15 мл диэтиламина, прибавляют 800 мл воды, приводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор—метанол 12:38:50.

Испытуемый раствор. Содержимое 5 флаконов растворяют в воде и количественно переносят с помощью воды в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией винбластина сульфата около 1,0 мг/мл.

*Р*аствор стандартного образца винбластина сульфата. Готовят раствор стандартного образца винбластина сульфата в воде с концентрацией винбластина сульфата около 1,0 мг/мл.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца винбластина сульфата и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В 1,0 мл раствора стандартного образца винбластина сульфата растворяют 1 мг стандартного образца винкристина сульфата.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 262 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания пика винбластина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками винкристина и винбластина должно быть не менее 4.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика винбластина должно быть не менее 5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой единичной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 15,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 50 мг (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60°±2 ºС и остаточном давлении не выше 0,6 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 30 ч.

**Однородность дозирования.**Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 10 ЕЭ на 1 мг винбластина сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца винбластина сульфата и испытуемый раствор.

Содержание винбластина сульфата C46H58N4O9·H2SO4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*), вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙5∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика винбластина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика винбластина на хроматограмме раствора стандартного образца винбластина сульфата; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *C*0 | – | концентрация раствора стандартного образца винбластина сульфата, мг/мл; |
|  | *P* | – | содержание винбластина сульфата в стандартном образце винбластина сульфата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество винбластина сульфата в одном флаконе, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.