**Винкристина сульфат, ФС**

**раствор для внутривенного**

**введения**

**Винкристин,**

**раствор для внутривенного**

**введения**

**Vincristini sulfatis solutio**

**pro injectione intravenosa Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат винкристина сульфат, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества винкристина сульфата C46H56N4O10·H2SO4.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3. Качественная реакция.* Объём препарата, соответствующий 1 мг винкристина сульфата, встряхивают с 3 мл хлороформа, фильтруют, промывают фильтр 2 мл хлороформа и выпаривают при температуре 40 °С досуха. К сухому остатку прибавляют 0,1 мл ванилина раствора 2 % в хлористоводородной кислоте; через 1 мин должно образоваться оранжевое окрашивание.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 5,5 (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»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Смешивают 15 мл диэтиламина с водой, доводят значение рН до 7,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации винкристина сульфата около 0,5 мг/мл.

*Раствор стандартного образца винкристина сульфата А.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца винкристина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца винкристина сульфата Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствор стандартного образца винкристина сульфата А и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2,5 мг стандартного образца винбластина сульфата в 5,0 мл раствора стандартного образца винкристина сульфата А.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца винкристина сульфата Б и доводят объем раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 3 × 4 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 297 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-12 | 38 | 62 |
| 12-27 | 38→8 | 62→92 |
| 27-29 | 8→38 | 92→62 |
| 29-34 | 38 | 62 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца винкристина сульфата Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Винкристин – 1 (около 12,8 мин); *N*-дезформилвинкристин – около 1,34; винбластин – около 1,46.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками винкристина и винбластина должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца винкристина сульфата Б *относительное стандартное отклонение* площади пика винкристина должно составлять не более 5,0 % (6 определений).

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙F∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙20∙50}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика винкристина на хроматограмме раствора стандартного образца винкристина сульфата Б; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца винкристина сульфата, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *V1* | − | объём препарата, мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество винкристина сульфата в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание винкристина сульфата в стандартном образце винкристина сульфата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– *N*-дезформилвинкристин - не более 3,0 %;

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

– сумма примесей – не более 6,0 %.

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

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 50 ЕЭ на 1 мг винкристина 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 винкристина сульфата А и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца винкристина сульфата А *относительное стандартное отклонение* площади пика винкристина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание винкристина сульфата C46H56N4O10·H2SO4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·20}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика винкристина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика винкристина на хроматограмме раствора стандартного образца винкристина сульфата А; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца винкристина сульфата, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание винкристина сульфата в стандартном образце винкристина сульфата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество винкристина сульфата в препарате, мг/мл. |

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