**Ифосфамид, порошок**

**для приготовления раствора ФС**

**для инъекций и инфузий**

**Ифосфамид, порошок**

**для приготовления раствора**

**для инъекций и инфузий**

**Ifosfamidi pulvis pro injectionibus**

**et infusionibus Водится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ифосфамид, порошок для приготовления раствора для инъекций и инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ифосфамида C7H15Cl2N2O2P.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Подлинность**

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

*2.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 ифосфамида.

**Время растворения.** В соответствии с ОФС «Время растворения». К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре 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 препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**\*рН.** От 5,0 до 7,0 (раствор, 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 ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Растворитель.* Метанол—вода 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол—уксусная кислота безводная—метиленхлорид 10:15:25:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску препарата, соответствующую 1,00 г ифосфамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг стандартного образца примеси А ифосфамида и 25 мг 2-хлорэтиламина гидрохлорида (примесь C), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В ифосфамида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг стандартного образца примеси В ифосфамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг этаноламина (примесь D), 20 мг стандартного образца примеси А ифосфамида, 80 мг 2-хлорэтиламина гидрохлорида (примесь С), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (3-{[(2-хлорэтил)амино]пропокси})дигидрофосфат, CAS 22608-58-8.

Примесь  В: 1,3-бис(3-{[(2-хлорэтил)амино]пропокси})дигидродифосфат, CAS 241482-18-8.

Примесь С: 2-хлорэтан-1-амин, CAS 689-98-5.

Примесь D: этаноламин, CAS 141-43-5.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (1000 мкг), стандартного раствора (по 2,5 мкг примеси A и примеси C), раствора стандартного образца примеси В ифосфамида (1,5 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. 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, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и нагревают при температуре 115 °С в течение 45 мин.

На дно другой камеры помещают выпарительную чашу с раствором калия перманганата 3,2 г/л, добавляют равный объём хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %, камеру закрывают и оставляют на 10 мин. Горячую пластинку помещают в эту камеру, избегая контакта пластинки с раствором, закрывают камеру и выдерживают в течение 20 мин. Затем пластинку вынимают из камеры и сушат в токе холодного воздуха до удаления избытка хлора (около 20 мин) и пока поверхность пластинки ниже линии старта не будет давать синего окрашивания при нанесении капли крахмала раствора с калия йодидом. Опрыскивают пластинку тетраметилбензидина спиртовым раствором 0,1 % в течение 5 с, дают пластинке высохнуть и просматривают.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны три зоны адсорбции.

Зона адсорбции каждой из примесей A и C на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,25 %).

Любая другая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбцию на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В ифосфамида (не более 0,15 %).

**Вода.** Не более 0,2 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,0625 ЕЭ на 1 мг ифосфамида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Срок годности растворов 24 ч.

*Этилпарагидроксибензоата раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,0 мг этилпарагидроксибензоата, растворяют в 25 мл спирта 96 %, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—вода 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 0,15 г (точная навеска) ифосфамида, прибавляют 10,0 мл этилпарагидроксибензоата раствора, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца ифосфамида и 1,0 мл этилпарагидроксибензоата раствора, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ифосфамида.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение* (*RS*) между пиками ифосфамида и этилпарагидроксибензоата должно быть не менее 6,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика ифосфамида должно быть не более 2,0 %.

Содержание ифосфамида C7H15Cl2N2O2P в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ифосфамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ифосфамида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ифосфамида, мг; |
|  | *P* | – | содержание ифосфамида в стандартном образце ифосфамида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона; |
|  | *L* | – | заявленное количество ифосфамида в препарате, мг. |

**Хранение.** При температуре не выше 25 °С.

\*Испытание проводят с восстановленным раствором.