**Митоксантрона гидрохлорид, ФС**

**концентрат для приготовления раствора**

**для внутривенного и**

**внутриплеврального введения**

**Митоксантрон,**

**концентрат для приготовления раствора**

**для внутривенного и**

**внутриплеврального введения**

**Mitoxantroni hydrochloridum, intendi**

**pro praeparatione solution**

**pro intravenous et**

**intrapleural administrationis Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат митоксантрон гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутриплеврального введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит митоксантрона гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества митоксантрона C22H28N4O6.

**Описание.** Раствор тёмно-синего цвета.

Подлинность

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 750 нм должен иметь максимумы при 242 нм, 275 нм, 606 нм, 660 нм и минимум при 265 нм, 485 нм, 631 нм. Отношение оптических плотностей А660/А606 должно составлять от 1,05 до 1,25.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 2 мг митоксантрона, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

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

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

**pH.** От 2,5 до 4,5 (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»).

*Раствор натрия гептансульфоната.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 22,0 г натрия гептансульфоната, растворяют в 150 мл воды, прибавляют 32 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор натрия гептансульфоната—ацетонитрил—вода 25:250:750.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 4 мг митоксантрона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего митоксантрона гидрохлорид и примесь А, растворяют в 1,0 мл ПФ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 1-Амино-5,8-дигидрокси-4-({2-[(2-гидроксиэтил)амино]этил}амино)антрацен-9,10-дион, CAS 89991-52-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 3,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика митоксантрона. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Митоксантрон – 1; примесь А – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и митоксантрона должно быть не менее 3,0;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) митоксантрона должен быть не более 2,0.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

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

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 7,0 ЕЭ на 1 мг митоксантрона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Раствор стандартного образца митоксантрона гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 23 мг (точная навеска) стандартного образца митоксантрона гидрохлорида, растворяют в ПФ, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца митоксантрона гидрохлорида и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца митоксантрона гидрохлорида:

– *коэффициент емкости (k`),* рассчитанный по пику митоксантрона, должен быть не менее 3,5;

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

Содержание митоксантрона C22H28N4O6 в препарате в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика митоксантрона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика митоксантрона на хроматограмме раствора стандартного образца митоксантрона гидрохлорида; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца митоксантрона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание митоксантрона гидрохлорида в стандартном образце митоксантрона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество митоксантрона в препарате, мг/мл; |
|  | *517,4* | – | молекулярная масса митоксантрона гидрохлорида; |
|  | *444,5* | – | молекулярная масса митоксантрона. |

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