**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Флударабина фосфат, таблетки ФС**

**Флударабин, таблетки**

**Fludarabini phosphatis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флударабина фосфат, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества флударабина фосфата C10H13FN5O7P.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 300 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца флударабина фосфата (раздел «Растворение»).

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Вода; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до концентрации флударабина фосфата около 10 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца флударабина фосфата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца флударабина фосфата, растворяют в среде растворения, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца флударабина фосфата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество флударабина фосфата C10H13FN5O7P, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙900∙1∙F}{A\_{0}∙L∙50∙20}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,9}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца флударабина фосфата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца флударабина фосфата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество флударабина фосфата в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание флударабина фосфата в стандартном образце флударабина фосфата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора.  |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) флударабина фосфата C10H13FN5O7P.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Допустимое содержание примесей:*

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

***1. Примеси, элюирующиеся до основного пика.***

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—калия дигидрофосфата раствор 0,01 М 60:940.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг флударабина фосфата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца флударабина фосфата (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца флударабина фосфата, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца флударабина фосфата (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца флударабина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца флударабина фосфата, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца флударабина фосфата (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 6-амино-9-(5-*O*-фосфоно-β-D-арабинофуранозил)-1,9-дигидро-2*H*-пурин-2-он; CAS 62314-92-5.

Примесь В: 6-амино-1,7-дигидро-2*H*-пурин-2-он; CAS 3373-53-3.

Примесь С: 9-(3,5-ди-*O*-фосфоно-β-D-арабинофуранозил)-2-фтор-9H-пурин-6-амин; CAS 548774-53-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, совместимый с 100 % водной фазой; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4,5-кратное от времени удерживания пика флударабина фосфата. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца флударабина фосфата (А), раствор стандартного образца флударабина фосфата (Б) и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси C используется хроматограмма раствора стандартного образца флударабина фосфата (А). В случае возникновения затруднений при идентификации пиков примесей А и В раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы хроматографируют при длине волны 292 нм.

*Относительное время удерживания соединений.* Флударабина фосфат– 1 (около 8 мин); примесь А – около 0,28; примесь В – около 0,33; примесь С – около 0,46.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца флударабина фосфата (Б):

‒ *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) флударабина фосфата должен быть не более 2,0;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика флударабина фосфата должно быть не более 5,0 % (6 определений);

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флударабина фосфата должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 4,0; примесь В – 2,5; примесь С – 1,9.

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

$$X=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙20∙20}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙400},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика каждой из примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика флударабина фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца флударабина фосфата (Б); |
|  | *a1* | – | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца флударабина фосфата, мг; |
|  | *P* | − | содержание флударабина фосфата в стандартном образце флударабина фосфата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное количество флударабина фосфата в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,8 %;

- примесь C – не более 0,4 %;

- примесь B – не более 0,2 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %.

Не учитывают пики, элюирующиеся после пика флударабина фосфата, и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

***2. Примеси, элюирующиеся после основного пика.***Определение проводят в условиях испытания «Родственные примеси. Примеси, элюирующиеся до основного пика» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—калия дигидрофосфата раствор 0,01 М 200:800.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг стандартного образца флударабина фосфата для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси D, E и F, прибавляют 7 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь D: 2-фтор-7*H*-пурин-6-амин; CAS 700-49-2.

Примесь E: 9-(β-D-арабинофуранозил)-2-фтор-9*H*-пурин-6-амин; CAS 21679-14-1.

Примесь F: 9-(5-*O*-фосфоно-β-D-арабинофуранозил)-2-этокси-9*H*-пурин-6-амин; CAS 159002-28-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 8-кратное от времени удерживания пика флударабина фосфата. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца флударабина фосфата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Флударабина фосфат– 1 (около 2,5 мин); примесь D – около 1,6; примесь E – около 1,9; примесь F – около 2,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками флударабина фосфата и примеси D должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца флударабина фосфата (Б):

‒ *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) флударабина фосфата должен быть не более 2,0;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика флударабина фосфата должно быть не более 5,0 % (6 определений);

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флударабина фосфата должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 0,5; примесь E – 0,6; примесь F – 1,8.

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

$$X=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙20∙20}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙400},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика каждой из примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика флударабина фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца флударабина фосфата (Б); |
|  | *a1* | – | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца флударабина фосфата, мг; |
|  | *P* | − | содержание флударабина фосфата в стандартном образце флударабина фосфата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное количество флударабина фосфата в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь E – не более 0,2 %;

- примесь F – не более 0,2 %;

- примесь D – не более 0,1 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %.

Не учитывают пики, элюирующиеся до пика флударабина фосфата, и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют. При необходимости полученный фильтрат разводят ПФ до концентрации флударабина фосфата около 10 мкг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца флударабина фосфата (А) и испытуемый раствор.

Содержание флударабина фосфата C10H13FN5O7P в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙1∙F}{S\_{0}∙L∙50∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙40},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика флударабина фосфата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика флударабина фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца флударабина фосфата (А); |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца флударабина фосфата, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание флударабина фосфата в стандартном образце флударабина фосфата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество флударабина фосфата в одной таблетке, мг. |

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХв условиях испытания «Родственные примеси. Примеси, элюирующиеся до основного пика» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси. Примеси, элюирующиеся до основного пика», и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца флударабина фосфата (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца флударабина фосфата (А):

‒ *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) флударабина фосфата должен быть не более 2,0;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика флударабина фосфата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флударабина фосфата должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание флударабина фосфата C10H13FN5O7P в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙50∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика флударабина фосфата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика флударабина фосфата на хроматограмме раствора стандартного образца флударабина фосфата (А); |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца флударабина фосфата, мг; |
|  | *P* | – | содержание флударабина фосфата в стандартном образце флударабина фосфата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное количество флударабина фосфата в одной таблетке, мг. |

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