МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Цитарабин ФС**

**Цитарабин**

**Cytarabinum Взамен ФС 42-0018-00**

4-Амино-1-(β-D-арабинофуранозил)пиримидин-2(1*H*)-он



|  |  |
| --- | --- |
| C9H13N3О5 | М. м. 243,22 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 100,5 % цитарабина C9H13N3О5 в пересчете на сухое вещество**.**

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цитарабина.

*2.**Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимум при 281 нм и минимум при 241 нм.

**Температура плавления.** От 214 до 216 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От +154 до +160 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

рН. От 6,5 до 8,5 (раствор, полученный в испытании «Удельное вращение» ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор*. Растворяют 2,76 г натрия дигидрофосфата моногидрата и 2,84 г динатрия гидрофосфата безводного в воде, доводят значение рН до 7,00±0,05 фосфорной кислоты раствором 0,1 М или натрия гидроксида раствором 0,1 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 20:980.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор*. Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 2 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цитарабина*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца цитарабина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 2 мг стандартного образца урацил арабинозида и около 2 мг уридина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают около 10 мг стандартного образца цитарабина, растворяют в 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца цитарабина и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А (урацил арабинозид): 1-(β-D-арабинофуранозил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 3083-77-0.

Примесь В (уридин): 1-(β-D-рибофуранозил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 58-96-8.

Примесь D (урацил): пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 66-22-8.

Примесь 1: неизвестная структура.

Примесь 2: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 | 0 |
| 10 – 20 | 100→0 | 0→100 |
| 20 – 25 | 0 | 100 |
| 25 – 30 | 0→100 | 100→0 |
| 30 – 50 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствордля проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца цитарабина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Цитарабин (около 9 мин) – 1; примесь 1 – около 0,38; примесь 2 – около 0,43; примесь D – около 0,55; примесь B – около 1,2; примесь A – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца цитарабина *относительное стандартное отклонение* площади пика цитарабина должно быть не более 3,0 % (6 определений).

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,75; примесь D – 0,4; примесь 1, примесь 2 и примесь В – 0,67.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙2∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цитарабина на хроматограмме раствора стандартного образца цитарабина; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цитарабина, мг; |
|  | *P* | − | содержание цитарабина в стандартном образце цитарабина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь A – не более 0,30 %;

– любая другая примесь – не более 0,10 %;

– сумма примесей – не более 0,30 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 0,25 г (точная навеска) субстанции сушат при температуре 60 °С и остаточном давлении 0,2-0,7 кПа в течение 3 ч.

**Сульфатная зола.** Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,03 ЕЭ на 1 мг цитарабина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл уксусной кислоты безводной, при необходимости нагревая, и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24,32 мг цитарабина C9H13N3О5.

**Хранение.** В защищенном от света месте.