**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Цитарабин, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для инъекций**

**Цитарабин, лиофилизат для**

**приготовления раствора**

**для инъекций**

**Cytarabini lyophilisatum ad**

**praeparationem solutionis pro**

**injectionibus Взамен ФС 42-3000-93**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цитарабин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цитарабина C9H13N3O5.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимум при 281 нм и минимум при 241 нм.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую около 0,1 г цитарабина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

**Время растворения.** Не более 1 мин (ОФС «Время растворения»). К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,0 до 7,7 (раствор препарата с концентрацией цитарабина около 2 %, 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.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетон—метилэтилкетон 15:20:65.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор препарата в воде с концентрацией цитарабина около 20 мг/мл.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 10 мг стандартного образца урацил арабинозида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 5 мг стандартного образца урацил арабинозида и около 5 мг уридина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде 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.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора стандартного образца примеси А (2 мкг), раствора сравнения (1 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции.

Зона адсорбции примеси А на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 1,0 %).

Зона адсорбции любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) препарата.

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

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

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

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

*Буферный раствор*. Растворяют 0,87 г натрия пентансульфонатав воде, доводят значение рН до 2,80±0,05 уксусной кислотой ледяной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 70:930.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор препарата в воде с концентрацией цитарабина около 20 мкг/мл.

*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 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика цитарабина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цитарабина и испытуемый раствор.

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

Содержание цитарабина C9H13N3O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2∙1000}{S\_{0}∙C\_{1}∙100∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2}{S\_{0}∙C\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика цитарабина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цитарабина на хроматограмме раствора стандартного образца цитарабина; |
|  | *C1* | − | концентрация цитарабина в испытуемом растворе, мкг/мл; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца цитарабина, мг; |
|  | *P* | − | содержание цитарабина в стандартном образце цитарабина, %. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».