МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бортезомиб, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения** |  | **ФС** |
| **Бортезомиб, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения** |  |  |
| **Bortezomibi liophylisatum pro solutione intravenosa et subcutaneus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бортезомиб, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бортезомиба C19H25BN4O4.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* К содержимому одного флакона прибавляют 3,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % и тщательно встряхивают до полного растворения. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия хлорида раствором 0,9 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см, используя натрия хлорида раствор 0,9 % в качестве раствора сравнения.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен иметь максимум при 270 нм.

Время растворения. Не более 2 мин (ОФС «Время растворения»). Содержимое флакона растворяют в натрия хлорида растворе 0,9 % до концентрации бортезомиба 1 мг/мл.

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

**Цветность раствора**. Оптическая плотность раствора препарата, приготовленного в испытании «Время растворения», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм по сравнению с растворителем, не должна превышать 0,2 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH**. От 4,0 до 7,0 (раствор препарата, полученный в испытании «Время растворении», 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»).

Срок годности растворов, содержащих бортезомиб – 48 ч при температуре 5 °С.

*Подвижная фаза А (ПФА)* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,36 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 21 мг бортезомиба, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бортезомиба.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца бортезомиба помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения. Доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бортезомиба и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание:

примесь А: *N*- [(2*S*)-1-Амино-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]пиразин-2-карбоксамид, CAS 289472-80-6;

примесь В: (2*S*)-2-(Пиразин-2-карбоксамидо)-3-фенилпропановая кислота, CAS 114457-94-2;

примесь С: [(1*R*)-3-Метил-1-{(2*R*)-2-(пиразин-2-карбоксамидо)-3-фенилпропанамидо}бутил]бороновая кислота, CAS 1132709-15-9;

примесь D: *N*- [(2*S*)-1-{[(1*R*)-1-Гидрокси-3-метилбутил]амино}-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]пиразин-2-карбоксамид; CAS 289472-78-2;

примесь Е: *N*- [(2*S*)-1-{[(1*S*)-1-Гидрокси-3-метилбутил]амино}-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]пиразин-2-карбоксамид; CAS 289472-81-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 27 оС; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 80 | 20 |
| 25–35 | 80→40 | 20→60 |
| 35–45 | 40→20 | 60→80 |
| 45–50 | 20→80 | 80→20 |
| 50–55  | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бортезомиба и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бортезомиб – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,26; примесь В – около 0,49; примесь С – около 1,43; примесь D – около 1,60; примесь Е – около 2,04.

*\*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца бортезомиба:

- *фактор асимметрии пика (AS)* бортезомибадолжен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бортезомиба должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бортезомиба, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G∙20·2}{S\_{0}∙a\_{1}·100·100∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G∙0,004}{S\_{0}∙a\_{1}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | − | площадь пика бортезомиба на хроматограмме раствора стандартного образца бортезомиба; |
|  | a0 | − | навеска стандартного образца бортезомиба, мг; |
|  | a1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество бортезомиба во флаконе, мг; |
|  | *P* | − | содержание бортезомиба в стандартном образце бортезомиба, %. |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- примесь В – не более 0,5 %;

- примесь С – не более 0,5 %;

- примесь D – не более 0,5 %;

- примесь Е – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,5 %.

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

**Вода**. Не более 4,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более75 ЕЭ на 1 мг бортезомиба (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Срок годности растворов, содержащих бортезомиб – 48 ч при температуре 5 °С.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 21 мг бортезомиба, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бортезомиба.* Около 21 мг (точная навеска) стандартного образца бортезомиба помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения. Доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 80 | 20 |
| 25–30 | 80→50 | 20→50 |
| 30–35 | 50→80 | 50→20 |
| 35–40 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор стандартного образца бортезомиба и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца бортезомиба:

- *фактор асимметрии пика (AS)* бортезомиба должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бортезомиба должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бортезомиба, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание бортезомиба C19H25BN4O4 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G∙20·100·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20·100·5}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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

\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.