МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тиотепа, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Тиотепа, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Thiotepi lyophilisatum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества тиотепы C6H12N3PS.

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

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр испытуемого раствора, снятый в диске с калия бромидом, в области от 3800 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру раствора стандартного образца тиотепы.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одного флакона растворяют в 1,55 мл сероуглерода.

*Раствор стандартного образца тиотепы.* В 1,55 мл сероуглерода растворяют 15 мг стандартного образца тиотепы.

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

**Время растворения.** Не более 60 с (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.** Навеску препарата, соответствующую 15 мг тиотепы, растворяют в 4 мл воды. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**рН.** От 5,5 до 7,5 (1 % раствор, 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»).

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—0,1 М фосфатный буферный раствор рН 7,0 150:850.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 15 мг тиотепы, растворяют в 4 мл воды и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В пробирку с притёртой стеклянной пробкой помещают 10 мг стандартного образца тиотепы, растворяют в 2 мл метанола, прибавляют 50 мкл фосфорной кислоты разведённой 0,1 %, закрывают пробирку пробкой и выдерживают на водяной бане при 65 °С в течение 50 с. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1 мл метанола и перемешивают (раствор содержит метокситиотепу).

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 15 мг стандартного образца тиотепы в 10 мл воды, прибавляют 1 г натрия хлорида, нагревают на водяной бане в течение 10 мин и охлаждают (раствор содержит хлорэтильный аналог).

Примечание

Метокситиотепа: *O*-Метил[биc(азиридин-1-ил)фосфинтиоат], CAS 13163-99-0.

Хлорэтильный аналог: *P*,*P*-Биc(азиридин-1-ил)-*N*-(2-хлорэтил)фосфинтиоамид, CAS 90877-51-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика тиотепы. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков*,* раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тиотепа – 1; метокситиотепа – около 1,3; хлорэтильный аналог – около 3,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками тиотепы и метокситиотепы должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика хлорэтильного аналога не должна превышать полуторакратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %) и площадь не более двух таких пиков может превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг тиотепы (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 15 мг тиотепы, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца тиотепы.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца тиотепы помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца тиотепы и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тиотепы *относительное стандартное отклонение* площади пика тиотепы должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание тиотепы C6H12N3PS в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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