МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этопозид, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Этопозид, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Etoposidi concentratum pro solution infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат этопозид, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Представляет собой стерильный раствор этопозида в подходящем безводном растворителе. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Концентраты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этопозида C29H32O13.

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

**Подлинность**

*1.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ*). Вода—спирт 95 %—ацетон—хлороформ 0,5:2,5:25:80.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий 20 мг этопозида, и доводят объём раствора смесью метанол—хлороформ 1:9 до метки.

*Раствор стандартного образца этопозида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг стандартного образца этопозида, растворяют в смеси метанол—хлороформ 1:9 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Реактив для детектирования.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 70 мл этанола, при постоянном перемешивании и охлаждении прибавляют 10 мл серной кислоты концентрированной и доводят объём раствора этанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца этопозида. 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, опрыскивают реактивом для детектирования, сушат при 120 °С в течение 15 мин и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца этопозида.

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

**Прозрачность.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Концентраты».

**Цветность.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Концентраты».

**рН.** От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор*. Объём препарата, соответствующий 0,1 г этопозида, разводят водой, свободной от углерода диоксида, до 50 мл.

**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».

**Этанол.** Не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этанола C2H5OH. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах» методом газовой хроматографии или другим валидированным методом.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,72 г натрия ацетата тригидрата в воде, доводят значение рН до 4,00±0,05 уксусной кислотой ледяной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор 600:400.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,1 г этопозида, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца этопозида (А)*. Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца этопозида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца этопозида (Б)*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этопозида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца пропилпарагидроксибензоата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца этопозида (А) и 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.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца этопозида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 25 ºС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | Испытуемый раствор – не менее 40 мин.Остальные растворы – 15 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 100 | 0 |
| 15 – 30 | 100 → 40 | 0 → 60 |
| 30 – 40 | 40 | 60 |
| 40 – 42 | 40 → 0 | 60 → 100 |
| 42 – 45 | 0 | 100 |
| 45 – 47 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 47 – 50 | 100 | 0 |

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

*Относительные времена удерживания соединений*. Этопозид – 1 (около 12 мин); пропилпарагидроксибензоат – около 1,15.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками этопозида и пропилпарагидроксибензоата должно быть не менее 1,1.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца этопозида (Б):

– *фактор асимметрии пика (AS)* этопозида должен быть не более 1,5;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику этопозида, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙20∙200∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙80∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика этопозида на хроматограмме раствора стандартного образца этопозида (Б); |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца этопозида, мг; |
|  | *P* | – | содержание этопозида в стандартном образце этопозида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество этопозида в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей*:

‒ любая примесь – не более 1,0 %;

‒ сумма примесей – не более 3,0 %.

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

Извлекаемый объём. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,8 ЕЭ на 1 мг этопозида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Буферный раствор.* Готовят, как указано в разделе «Родственные примеси».

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 260:740.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 20 мг этопозида, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца этопозида*. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца этопозида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хронографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мг стандартного образца этопозида для проверки разделительной способности хроматографической системы (содержит примеси B и C), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь В: (5*R*,5a*S*,8a*R*,9*S*)-5-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)-9-({4,6-*O*-[(1*R*)-этан-1,1-диил]-β-D-глюкопиранозил}окси)-5,8,8a,9-тетрагидрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]диоксол-6(5a*H*)-он, CAS 100007-56-5.

Примесь С: (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-5-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)-9-({4,6-*O*-[(1*R*)-этан-1,1-диил]-α-D-глюкопиранозил}окси)-5,8,8a,9-тетрагидрофуро[3',4':6,7]нафто[2,3-*d*][1,3]диоксол-6(5a*H*)-он, CAS 100007-53-2.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 ºC; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика этопозида. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца этопозида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками этопозида и примеси C должно быть не менее 1,35.

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

Содержание этопозида C29H32O13 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100·1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙10·10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика этопозида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика этопозида на хроматограмме раствора стандартного образца этопозида; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца этопозида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание этопозида в стандартном образце этопозида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество этопозида в препарате, мг/мл. |

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