**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Митомицин, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для инъекций**

**Митомицин, лиофилизат для**

**приготовления раствора**

**для инъекций**

**Mitomycini lyophilisatum ad**

**praeparationem solutionis pro**

**injectionibus Вводится впервые**

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

Препарат получают лиофилизацией из раствора, содержащего необходимое количество митомицина и вспомогательных веществ.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества митомицина C15H18N4O5.

**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 митомицина на хроматограмме раствора стандартного образца митомицина (раздел «Количественное определение»).

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

*Испытуемый раствор*. Навеску препарата, соответствующую около 2 мг митомицина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора до метки.

*Раствор стандартного образца митомицина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 млраствора стандартного образца митомицина (Б), полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объем раствора до метки.

*Раствор сравнения.* Вода.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца митомицина и иметь максимумы при 218 нм и 364 нм.

**Время растворения.** Не более 3 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»).

**рН.** От 5,5 до 8,5 (раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», 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»).

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Раствор аммония ацетата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,77 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—раствор аммония ацетата 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—раствор аммония ацетата 500:500.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор препарата в метаноле с концентрацией митомицина около 5 мг/мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг циннамида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь А (циннамамид): (2*E*)-3-Фенилпроп-2-енамид, CAS 22031-64-7.

 Примесь В (митомицин A): {[(1a*S*,8*S*,8a*R*,8b*S*)-5-Метил-6,8a-диметокси-4,7-диоксо-1,1a,2,4,7,8,8a,8b-октагидроазирино[2',3':3,4]пирроло[1,2-*a*]индол-8-ил]ме­тил}карбамат, CAS 4055-39-4.

 Примесь С (митомицин B): {[(1a*S*,8*R*,8a*R*,8b*S*)-8a-Гидрокси-1,5-диметил-6-метокси-4,7-диоксо-1,1a,2,4,7,8,8a,8b-октагидроазирино[2',3':3,4]пирроло[1,2-*a*]индол-8-ил]ме­тил}карбамат, CAS 4055-40-7.

 Примесь D (альбомитомицин C): {[(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*S*,6a*R*,10a*S*,11*S*)-8-Амино-9-метил-5-метокси-7,10-диоксо-2,3,6,6a,7,10-гексагидро-1,2,5-эпиметантриил-1*H*,5*H*-имидазо[2,1-*i*] индол-6-ил]метил}карбамат , CAS 111750-67-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 | 0 |
| 10 – 30 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 30 – 45 | 0 | 100 |
| 45 – 50 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 50 – 55 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Митомицин – 1 (около 21 мин); примесь D – около 0,6; примесь С – около 1,2; примесь А – около 1,3; примесь В – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками митомицина и примеси А должно быть не менее 15.

*Поправочный коэффициент.* Для расчета содержания площадь пика примеси А умножают на 0,35.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика митомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 10-кратную площадь пика митомицина на хроматограмме раствора сравнения  (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика митомицина на хроматограмме раствора сравнения  (менее 0,05 %).

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

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 5 ЕЭ на 1 мг митомицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 100 мкг митомицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 10 суток.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,54 г аммония ацетата, прибавляют 250 мл метанола и 5,0 мл уксусной кислоты раствора 5 % и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор препарата в ПФ с концентрацией митомицина около 0,4 мг/мл.

*Раствор стандартного образца митомицина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца митомицина, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 365 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика митомицина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца митомицина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца митомицина:

− *относительное стандартное отклонение* площади пика митомицина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

−*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику митомицина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание митомицина C15H18N4O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·V\_{1}∙F}{S\_{0}∙L∙25}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика митомицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика митомицина на хроматограмме раствора стандартного образца митомицина; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца митомицина, мг; |
|  | *V1* | − | объем мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание митомицина в стандартном образце митомицина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество митомицина в одном флаконе, мг. |

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