МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Топотекана гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Топотекан, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| ***Topotecani hydrochloridi lyophilisatum pro solutione infusionali*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит топотекана гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества топотекана C23Н23N3O5.

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

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

*Растворитель.* Вода, подкисленная хлористоводородной кислоты раствором 1 М до рН 3,0.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одного флакона количественно переносят при помощи растворителя в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём полученного раствора, соответствующий 0,32 мг топотекана, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца топотекана гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 32 мг стандартного образца топотекана гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 450 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца топотекана гидрохлорида.

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

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнение с эталоном Y3 или GY2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

**рН раствора.** От 2,5 до 3,5 (раствор, 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»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г трифторуксусной кислоты в 1000 мл смеси ацетонитрил—вода 150:850.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 1,0 г трифторуксусной кислоты в 1000 мл смеси ацетонитрил—вода 400:600.

*Растворитель.* Вода, доведённая хлористоводородной кислоты раствором 1 М до рН 3,0.

*Испытуемый раствор*. Содержимое не менее 5 флаконов количественно переносят при помощи растворителя в подходящую мерную колбу для получения раствора с ожидаемой концентрацией топотекана 0,08 мг/мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца топотекана гидрохлорида, растворяют в смеси вода—ацетонитрил 1:1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор облучают светом ксеноновой лампы с длиной волны 300–800 нм и плотностью мощности 500 Вт/см2 в течение 1 ч (образуется продукт фотодеградации).

Примечание

Примесь 1 (5-гидрокситопотекан): (4*S*)-4,9,12-тригидрокси-10-[(диметиламино)метил]-4-этил-1*Н*-пирано[3ʹ,4ʹ:6,7]индолизино[1,2*b*]хинолин-3,14(4*Н*,12*Н*)-дион, CAS 504413-73-4.

Примесь 2 (9-гидроксиметил-10-гидроксикамптотецин): (4*S*)-4,9-дигидрокси-10-(гидроксиметил)-4-этил-1*Н*-пирано[3ʹ,4ʹ:6,7]индолизино[1,2*b*]хинолин-3,14(4*Н*,12*Н*)-дион, CAS 175613-38-4.

Примесь 3 (продукт фотодеградации): неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–16 | 100 | 0 |
| 16–40 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 40–42 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 42–60 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Топотекан – 1; примесь 1 – около 0,7; примесь 3 – 0,85; примесь 2 – около 2,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 3 и топотекана должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь 1 – не более 0,6 %;

- примесь 2 – не более 1,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) препарата.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 66 ЕЭ на 1 мг топотекана (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Раствор стандартного образца топотекана гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 45 мг (точная навеска) стандартного образца топотекана гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца топотекана гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца топотекана гидрохлорида:

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

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

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

Содержание топотекана C23Н23N3O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·V\_{1}∙P·5·421,5}{S\_{0}∙N·L∙100·25·457,9}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·V\_{1}∙P·421,5}{S\_{0}∙N·L∙500·457,9} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика топотекана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика топотекана на хроматограмме раствора стандартного образца топотекана гидрохлорида; |
|  | *N* | − | количество флаконов, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца топотекана гидрохлорида, мг; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание топотекана гидрохлорида в стандартном образце топотекана гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество топотекана в одном флаконе, мг; |
|  | *421,5* | – | молекулярная масса топотекана; |
|  | *457,9* | – | молекулярная масса топотекана гидрохлорида. |

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