МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дактиномицин, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и перфузий** |  | **ФС** |
| **Дактиномицин, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и перфузий** |  |  |
| **Dactinomycini lyophilisatum pro solutione pro injectione intravenosa et perfusionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества дактиномицина C62H86N12O16.

**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 дактиномицина на хроматограмме раствора стандартного образца дактиномицина (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца дактиномицина в области от 200 до 500 нм должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн. Отношение оптических плотностей испытуемого раствора и раствора стандартного образца дактиномицина А240/А445 должно составлять от 1,30 до 1,50.

Растворы используют непосредственно после приготовления.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску препарата, соответствующую 2,5 мг дактиномицина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дактиномицина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг стандартного образца дактиномицина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

**рН раствора.** От 5,5 до 7,5 (раствор препарата, приготовленный 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»).

Растворы защищают от света и используют непосредственно после приготовления.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 0,5 мг дактиномицина, растворяют в 2,0 мл ПФ и фильтруют.

*Раствор стандартного образца дактиномицина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца дактиномицина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор феноксазина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг феноксазина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают раствор стандартного образца дактиномицина и раствор феноксазина 2:1.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дактиномицина и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °C; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-х кратное от времени удерживания пика дактиномицина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дактиномицин – 1 (около 7 мин); феноксазин – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора стандартного образца дактиномицина:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* дактиномицина должен быть не более 1,5;

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

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

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

- любая примеси – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 4,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 0,1 г (точная навеска) препарата сушат в вакууме при температуре 60 °С и остаточном давлении 5 мм.рт.ст в течение 3 ч.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 7 мкг дактиномицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 14 сут.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 80 ЕЭ на 1 мг дактиномицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Содержание дактиномицина C62H86N12O16 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50} ,$$

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

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