МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дактиномицин, раствор для внутривенного введения и перфузий** |  | **ФС** |
| **Дактиномицин, раствор для внутривенного введения и перфузий** |  |  |
| **Dactinomycini solutio pro injectione intravenosa et perfusionibus** |  | **Взамен ФС 42-1657-81** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дактиномицина C62H86N12O16.

**Описание.** Прозрачная жёлто-оранжевая жидкость.

**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»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 380 до 540 нм должен иметь (только один) максимум при 441 нм.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают объём препарата, соответствующий 0,5 мг дактиномицина и доводят объём раствора водой до метки.

Прозрачность. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**рН.** От 4,0 до 6,5 (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.* Объём препарата, соответствующий 0,5 мг дактиномицина, доводят до 2,0 мл водой.

*Раствор стандартного образца дактиномицина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) стандартного образца дактиномицина, растворяют в воде, охлажденной до 8-10 °C, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор феноксазина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг феноксазина, растворяют в воде 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 1,5 %;

- сумма примесей – не более 4,0 %.

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

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 7 мкг дактиномицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно со скоростью 0,1 мл/с (время введения 5 с). 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:

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

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

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