МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бендамустина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Бендамустин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Bendamustini hydrochloridi lyophilisatum pro concentrato pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит бендамустина гидрохлорид или бендамустина гидрохлорида моногидрат, в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бендамустина гидрохлорида C16H21Cl2N3O2·HCl.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бендамустина на хроматограмме раствора стандартного образца бендамустина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях») . Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 500 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца бендамустина гидрохлорида и иметь максимумы при 235±3 нм и 331±3 нм.

*Испытуемый раствор*. Содержимое флакона количественно переносят с помощью метанола в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией бендамустина гидрохлорида около 0,5 мг/мл, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца бендамустина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг стандартного образца бендамустина гидрохлорида, растворяют в 35 мл метанола, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

В качестве раствора сравнения используют метанол.

**Время растворения.** Не более 10 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 быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** 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 мл трифторуксусной кислоты в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до 1000 мл.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 1,0 мл трифторуксусной кислоты в ацетонитриле и доводят объём раствора этим же растворителем до 1000 мл.

*Растворитель. N*-Метилпирролидон—ПФА 50:50.

*Испытуемый раствор*. Содержимое 4 флаконов количественно переносят с помощью растворителя в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией бендамустина гидрохлорида около 4 мг/мл, растворяют и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бендамустина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца бендамустина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности* *хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 5 мг стандартного образца примеси А, стандартного образца примеси В, стандартного образца примеси С, стандартного образца примеси D, стандартного образца примеси Е, стандартного образца примеси F, стандартного образца примеси G, стандартного образца примеси Н, стандартного образца примеси I, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20 мг стандартного образца бендамустина гидрохлорида, прибавляют 1,0 мл полученного раствора, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бендамустина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил}бутановая кислота; CAS 109882-30-6;

Примесь В: 4-[1-метил-5-(морфолин-4-ил)-1*H*-бензимидазол-2-ил]бутановая кислота; CAS 1228552-02-0;

Примесь С: этил(4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил}бутаноат); CAS 3543-74-6;

Примесь D: 4-{1-Метил-5-[(2-хлорэтил)амино]-1*H*-бензимидазол-2-ил}бутановая кислота; CAS 1219709-86-0

Примесь Е: 4-{5-[(2-гидроксиэтил)(2-хлорэтил)амино]-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил}бутановая кислота; CAS 109882-27-1;

Примесь F: [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-Пентагидроксигексил](4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил}бутаноат); CAS 1869075-89-7;

Примесь G: 4-[3-метил-6-(2-хлорэтил)-3,6,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-*h*][1,4]бензотиазин-2-ил]бутановая кислота; CAS 191939-34-1;

Примесь Н: 4-[5-({2-[(4-{5-[бис(2-хлорэтил)амино]-3-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил}бутаноил)окси]этил}(2-хлорэтил)амино)-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил]бутановая кислота; CAS 1228551-91-4;

Примесь I: этил(4-{5-[бис(2-хлорэтил)амино]-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил}бутаноат); CAS 87475-54-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель алкиламидный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 2-8 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 93 | 7 |
| 5 – 13 | 93 → 73 | 7 → 27 |
| 13 – 16 | 73 | 27 |
| 16 – 25 | 73 → 43 | 27 → 57 |
| 25 – 26 | 43 → 10 | 57 → 90 |
| 26 – 31 | 10 | 90 |
| 31 – 40  | 10 → 93 | 90 → 7 |
| 40 – 45  | 93 | 7 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Бендамустин – 1; примесь А – около 0,25; примесь В – около 0,57; примесь С – около 0,60; примесь D – около 0,69; примесь Е – около 0,73; примесь F – около 0,88; примесь G – около 0,90; примесь Н – около 1,15; примесь I – около 1,20.

*Факторы отклика*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей делятся на соответствующие факторы отклика: примесь А – 0,76; примесь В – 0,84; примесь С – 0,83; примесь D – 0,93; примесь Е – 1,2; примесь F – 0,61; примесь G – 3,1; примесь Н – 0,98; примесь I – 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси G и бендамустина должно быть не менее 5;

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси Н и примеси I должно быть не менее 4.

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

Примесь C, примесь G и примесь I являются технологическими примесями фармацевтических субстанций бендамустина гидрохлорида или бендамустина гидрохлорида моногидрат и к продуктам их деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования.

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 0,3%;

– примесь B – не более 0,2 %;

– примесь D – не более 0,6 %;

– примесь Е – не более 1,5 %;

– примесь F – не более 0,5 %;

– примесь Н – не более 0,9 %;

– любой другой примеси – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 3,5 %

Не учитывают пики менее 0,1 %.

**Вода.** Не более 2,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,66 ЕЭ на 1 мг бендамустина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца бендамустина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бендамустина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание бендамустина гидрохлорида C16H21Cl2N3O2·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙W\_{1}∙P}{S\_{0}∙4∙5∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙W\_{1}∙P}{S\_{0}∙20∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бендамустина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бендамустина на хроматограмме раствора стандартного образца бендамустина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца бендамустина гидрохлорида, мг; |
|  | *W*1 | – | объём мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание бендамустина гидрохлорида в стандартном образце бендамустина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | - | заявленное количество бендамустина гидрохлорида в одном флаконе, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.