**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Децитабин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Децитабин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Decitabini lyophilisatum pro concentrato pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества децитабина C8H12N4O4.

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

*2.* *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 300 нм должен иметь максимум при 245 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску препарата, соответствующую 50 мг децитабина, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. Полученную суспензию центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного супернатанта и доводят объём раствора метанолом 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.** Испытуемый раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 50 мг децитабина, растворяют в 10 мл воды для инъекций, переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора натрия хлорида раствором 0,9 % до метки.

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 6,7 до 7,3 (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»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 4,08 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 6,80±0,05 натрия гидроксида раствором 4 М, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* С помощью метанола количественно переносят содержимое пяти флаконов в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией децитабина около 0,5 мг/мл, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор стандартного образца децитабина (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца децитабина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца децитабина (Б).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца децитабина (А) и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 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 50 мл помещают 25 мг стандартного образца децитабина и 40 мг 2'-деоксиуридина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца децитабина (Б) и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь 1: 4-амино-1-(2-дезокси-α-D-*эритро*-пентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1*Н*)-он.

Примесь 2: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезокси-α-D-*эритро*-пентопиранозил)мочевина.

Примесь 3: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезокси-α-D-*эритро*-пентофуранозил)мочевина.

Примесь 4: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезокси-β-D-*эритро*-пентопиранозил)мочевина.

Примесь 5: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)мочевина.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 20 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, 120 Å; |
| Температура колонки | 15 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 50 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца децитабина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Децитабин – 1 (около 10 мин); примесь 2 – около 0,26; примесь 3 – около 0,3; примесь 4 – около 0,4; примесь 5 – около 0,61; примесь 1 – около 0,74; 2-дезоксиуридин – около 1,55.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками децитабина и '2-дезоксиуридина должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца децитабина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика децитабина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси на хроматограмме раствора стандартного образца децитабина (Б); |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца децитабина, мг; |
|  | *P* | − | содержание децитабина в стандартном образце децитабина, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество децитабина в одном флаконе, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 3 − не более 1,5 %;

- примесь 4 − не более 1,0 %;

- примесь 1,2,5 − не более 0,5 % каждая;

- любая другая примесь − не более 0,20 %;

- сумма примесей − не более 3,0 %.

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

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют точную навеску содержимого флакона и, в качестве растворителя, 2,5 мл 0,25 % раствора натрия ацетата тригидрата в метаноле.

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

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

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца децитабина (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца децитабина (А) *относительное стандартное отклонение* площади пика децитабина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание децитабина C8H12N4O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика децитабина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика децитабина на хроматограмме раствора стандартного образца децитабина (А); |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца децитабина, мг; |
|  | *P* | – | содержание децитабина в стандартном образце децитабина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество децитабина в одном флаконе, мг. |

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