МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Гранисетрона гидрохлорид, концентрат ФС**

**для приготовления раствора для инфузий**

**Гранисетрон, концентрат для**

**приготовления раствора для инфузий**

**Granisetroni hydrochloridi concentratum**

**pro solutione infusionali Вводится впервые**

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

Cодержит гранисетрона гидрохлорида в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества гранисетрона C18H24N4O.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость

**Подлинность**

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

*2.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиак водный—вода—этанол—метиленхлорид 2:5:40:60.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации гранисетрона около 1,0 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 11,2 мг стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

 На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, высушивают до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции гранисетрона на хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида.

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

**Цветность**. Препарат должен бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 5,0 до 7,0 (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»).

Все растворы защищают от воздействия света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 1,6 мл фосфорной кислоты концентрированной в 800 мл воды, прибавляют 200 мл ацетонитрила и перемешивают. К полученному раствору прибавляют 1 мл гексиламина, перемешивают и доводят рН свежеприготовленным триэтиламином (около 4 мл) до 7,50±0,05.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят ПФ до ожидаемой концентрации гранисетрона около 1,0 мг/мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца примеси А в 1,0 мл ПФ.

*Раствор стандартного образца примеси В.* Растворяют содержимое флакона стандартного образца примеси B в 1,0 мл ПФ.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В прозрачную пробирку помещают 2,0 мл испытуемого раствора, выдерживают в течение 4 ч при прямом солнечном свете или 16 ч при УФ-свете. Раствор содержит примесь С, полученную путем частичной деградации гранисетрона.

В процессе деградации должно образоваться не менее 0,3 % примеси С. Степень деградации гранисетрона контролируется по хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы по величине соответствующего пика. Если в полученном растворе содержание примеси С менее 0,3 %, то раствор повторно выдерживают при солнечном свете или под УФ-лампой до достижения необходимого значения.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 2- метил-*N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)]-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил]-2*H*-индазол-3-карбоксамид, CAS 127472-42-8.

Примесь В: *N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)]-9-метил-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил]-1*H*-индазол-3-карбоксамид, CAS 107007-95-4.

Примесь С: *N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)]-9-азабицикло[3.3.1]нон-3-ил]-1-метил-1*H*-индазол-3-карбоксамид, CAS 160177-67-3.

Примесь D: 1-метил-1*H*-индазол-3-карбоновая кислота, CAS 50890-83-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 305 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика гранисетрона. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси В, раствор стандартного образца примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора стандартного образа примеси А. Для идентификации пика примеси В используют хроматограмму раствора стандартного образа примеси В. Для идентификации пика примеси С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Гранисетрон – 1 (около 7 мин); примесь D – около 0,4; примесь В – около 0,5; примесь А – около 0,7; примесь С – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и гранисетрона должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* гранисетрона должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика гранисетрона должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать 0,4 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси А не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать 0,2 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,6 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

Бактериальные эндотоксины. Не более 116 ЕЭ на 1 мг гранисетрона (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 гранисетрона гидрохлорида.* Около 11,2 мг (точная навеска) стандартного образцагранисетрона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида *фактор асимметрии* *пика (AS)* гранисетрона должен быть не более 2,0.

Хроматографируют раствор стандартного образца гранисетрона гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание гранисетрона C18H24N4O в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙312,41}{S\_{0}∙V\_{1}∙10∙L∙348,87}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙11,17}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика гранисетрона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гранисетрона на хроматограмме раствора стандартного образца гранисетрона гидрохлорида; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца гранисетрона гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание гранисетрона гидрохлорида в стандартном образце гранисетрона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гранисетрона в препарате, мг/мл; |
|  | *312,41* | **–** | молекулярная масса гранисетрона; |
|  | *348,87* | **–** | молекулярная масса гранисетрона гидрохлорида.  |

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