МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ломустин, капсулы** |  | **ФС** |
| **Ломустин, капсулы** |  |  |
| **Lomustini capsullae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ломустин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ломустина C9H16ClN3O2.

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

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

**Распадаемость.** Не более 30 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие ломустин и его примеси, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 80 мг ломустина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ломустина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 16 мг (точная навеска) стандартного образца ломустина, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 3,2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, около 3,2 мг (точная навеска) примеси В, около 3,2 мг примеси С, около 4 мг стандартного образца примеси D, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг стандартного образца ломустина, растворяют в ацетонитриле, прибавляют 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца ломустина и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь А: *N*,*N'*-бис(2-хлорэтил)мочевина, CAS 2214-72-4.

Примесь В: *N*-(2-хлорэтил)-*N'*-циклогексилмочевина, CAS 13908-11-7.

Примесь С: *N*,*N'*-дициклогексилмочевина, CAS 2387-23-7.

Примесь D: *N*-нитрозо-*N'*-(2-хлорэтил)-*N*-циклогексилмочевина, CAS 54749-91-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 100 × 4,6 мм, силикагель пентафторфенилпропильный для хроматографии, 2,6 мкм; |
| Температура колонки |  | 35 ºС; |
| Температура образца |  | 15 ºС; |
| Скорость потока |  | 0,8 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 195 и 230 нм; |
| Объём пробы |  | 4 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 90 | 10 |
| 3–40 | 90→65 | 10→35 |
| 40–47 | 65 | 35 |
| 47–52 | 65→50 | 35→50 |
| 52–55 | 50 | 50 |
| 55–55,1 | 50→5 | 50→95 |
| 55,1–60 | 5 | 95 |
| 60–60,1 | 5→90 | 95→10 |
| 60,1–65 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца ломустина, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используется хроматограмма стандартного раствора Б.

*Относительное время удерживания соединений.* Ломустин – 1 (около 9 мин); примесь А – около 0,11; примесь В – около 0,39; примесь С – около 0,73; примесь D – около 1,02.

*Пригодность хроматографической системы*:

На хроматограмме стандартного раствора Б:

*- разрешение* (*RS*) между пиками ломустина и примеси D должно быть не менее 1,2 (230 нм);

*- фактор асимметрии пика* (*AS*) ломустина должен быть не менее 0,7 и не более 1,3 (230 нм);

*- относительное стандартное отклонение* площадей пиков каждой из примесей А, В и С должно быть не более 10,0 % (6 определений) (195 нм).

На хроматограмме раствора стандартного образца ломустина *относительное стандартное отклонение* площади пика ломустина должно быть не более 10,0 % (6 определений) (230 нм).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ломустина должно быть не менее 10 (230 нм).

Содержание каждой из примесей А, В и С в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей А, В и С на хроматограмме испытуемого раствора (195 нм); |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой из примесей А, В и С на хроматограмме стандартного раствора Б (195 нм), соответственно; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартных образцов каждой из примесей А, В и С, соответственно, мг; |
|  | *P* | − | содержание каждой из примесей А, В и С в стандартных образцах примесей А, В и С, соответственно, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ломустина в одной капсуле, мг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора (195 и 230 нм); |
|  | *S*0 | − | площадь пика ломустина на хроматограмме раствора стандартного образца ломустина (230 нм); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца ломустина, мг; |
|  | *P* | − | содержание ломустина в стандартном образце ломустина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ломустина в одной капсуле, мг. |

\*Примечание. В случае, если пик любой другой примеси определяется при двух длинах волн, для расчета её содержания используют пик, имеющий большую площадь.

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,4 %;

- примесь В – не более 0,4 %;

- примесь С – не более 0,4 %

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика ломустина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (230 нм) (менее 0,05 %).

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

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от воздействия света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—вода 350:650.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 25 мг ломустина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 15 мин, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и фильтруют.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 75 ×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ломустина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца ломустина:

*- фактор асимметрии пика* *(AS)* ломустина должен быть не более 1,3;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ломустина, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание ломустина C9H16ClN3O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика ломустина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ломустина на хроматограмме раствора стандартного образца ломустина; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца ломустина, мг; |
|  | *P* | − | содержание ломустина в стандартном образце ломустина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ломустина в одной капсуле, мг. |

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