МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гемцитабина гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Гемцитабин, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Gemcitabini hydrochloridi concentratum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит гемцитабина гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества гемцитабина C9H11F2N3O4.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Растворы для парентерального применения».

**Подлинность**

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

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетон—метилэтилкетон 15:20:65.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 10 мг гемцитабина, разбавляют водой до 5 мл.

*Раствор стандартного образца гемцитабина гидрохлорида.* В 20 мл воды растворяют 45,6 мг стандартного образца гемцитабина гидрохлорида.

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

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей» метод 2).

**pH.** От 5,0 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»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В 1 л воды растворяют 13,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 5 мг гемцитабина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца гемцитабина гидрохлорида.* Около 57 мг (точная навеска) стандартного образца гемцитабина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, 0,2 мл раствора стандартного образца примеси А и 5,0 мл раствора стандартного образца примеси С, доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В пробирку с притёртой пробкой вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, прибавляют 4 мл калия гидроксида раствора в метаноле 3 М и закрывают. Выдерживают раствор в течение 6 ч при 55 °С, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора фосфорной кислотой разведённой 1,0 % до метки. Раствор содержит примесь В.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А (цитозин): 4-аминопиримидин-2(1*H*)-он, СAS 71-30-7.

Примесь В (гемцитабина α-аномер): 4-амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор-α-D-*эритро*-пентофуранозил)пиримидин-2(1*H*)-он, CAS 95058-85-8.

Примесь С (2ʹ-дезокси-2ʹ,2ʹ-дифторуридин): 1-(2-дезокси-2,2-дифтор-β-D-*эритро*-пентофуранозил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 114248-23-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 28 °С; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–8 | 97 | 3 |
| 8–13 | 97 → 50 | 3 → 50 |
| 13–20 | 50 | 50 |
| 20–25 | 50 → 97 | 50 → 3 |

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

*Порядок выхода пиков:* примесь А, примесь В, гемцитабин, примесь С.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей А и С используется хроматограмма стандартного раствора. Для идентификации пика примеси В используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и порядок выхода пиков.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и гемцитабина должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* гемцитабина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гемцитабина должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику гемцитабина, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

На хроматограмме стандартного раствора *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 0,51.

Содержание примеси А в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·10·0,2}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·100·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙5000} ,$$

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

Содержание примеси С в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·10·5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·100·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙200} ,$$

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·10·0,1∙263,20}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·100·100∙299,66}=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙P·263,20}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙10000∙299,66} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гемцитабина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание гемцитабина гидрохлорида в стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гемцитабина в препарате, мг/мл; |
|  | *263,20* | **–** | молекулярная масса гемцитабина; |
|  | *299,66* | **–** | молекулярная масса гемцитабина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,1 %;

- примесь В – не более 0,1 %;

- примесь С – не более 2,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг гемцитабина (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 гемцитабина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание гемцитабина C9H11F2N3O4 в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·10·263,20}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·100·299,66}=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙P·263,20}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙10∙299,66} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гемцитабина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гемцитабина на хроматограмме раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание гемцитабина гидрохлорида в стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гемцитабина в препарате, мг/мл; |
|  | *263,20* | **–** | молекулярная масса гемцитабина; |
|  | *299,66* | **–** | молекулярная масса гемцитабина гидрохлорида. |

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