

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

---

<b>Децитабин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий</b>	<b>ФС.3.1.0134.22</b>
<b>Децитабин, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий</b>	
<b>Decitabini lyophilisatum pro concentrato pro solutione infusionali</b>	<b>Вводится впервые</b>

---

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.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества децитабина  $C_8H_{12}N_4O_4$ .

**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).

**pH.** 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  $6,80 \pm 0,05$  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-дезоксид- $\alpha$ -D-эритро-пентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он.

Примесь 2: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезоксид-эритропентопиранозил)мочевина.

Примесь 3: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезоксид-эритропентофуранозил)мочевина.

Примесь 4: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезоксид-эритропентопиранозил)мочевина.

Примесь 5: 1-(диаминометилиден)-3-(2-дезоксид-эритропентофуранозил)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 °С;
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-дезоксисуридин – 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 (R<sub>S</sub>)* между пиками децитабина и 2-дезоксисуридина 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 ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot V_1 \cdot P \cdot 1 \cdot 1}{S_0 \cdot L \cdot 5 \cdot 20 \cdot 25 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot V_1}{S_0 \cdot L \cdot 50\,000},$$

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;

$a_0$  – 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  $C_8H_{12}N_4O_4$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot V_1 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 5 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot V_1 \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 100},$$

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».