МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ифосфамид** |  | **ФС.2.1.0609** |
| **Ифосфамид** |  |  |
| **Ifosfamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C7H15Cl2N2O2P | М.м. 261,09 |
| [3778-73-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-3-(2-Хлорэтил)-2-[(2-хлорэтил)амино]-1,3,2λ5-оксазафосфинан-2-он.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ифосфамида C7H15Cl2N2O2P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый мелкокристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Растворим в воде, легко растворим в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ифосфамида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,10° до +0,10° (10 % раствор субстанции, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен выдерживать сравнение с эталоном 1 (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Кислотность или щёлочность. Готовят раствор 0,5 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида. К 10 мл раствора прибавляют 0,1 мл метилового красного раствор 0,05 %. Для изменения окраски раствора на красную должно потребоваться не более 0,1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М. К 10 мл раствора прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствор 0,1 %. Для изменения окраски раствора на розовую должно потребоваться не более 0,3 мл натрия гидроксида раствора 0,01 М.

рН раствора. От 4,0 до 7,0 (10 % раствор субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Примеси Е и F.*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Растворитель.* Метанол—метиленхлорид 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метиленхлорид—ацетон 1:10.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,200 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е ифосфамида и 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси F ифосфамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е ифосфамида и 10 мг фармакопейного стандартного образца ифосфамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь Е: 3-хлор-*N*-(2-хлоэтил)пропан-1-амин [42453-19-0].

Примесь F: (2*RS*)-2-хлор-3-(2-хлорэтил)-1,3,2λ5-оксазафосфинан-2-он [40722-73-4].

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (100 мкг), стандартного раствора (по 0,25 мкг примеси Е и примеси F) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (по 0,5 мкг примеси E и фармакопейного стандартного образца ифосфамида). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, 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 на воздухе до удаления следов растворителей и нагревают при температуре 115 °С в течение 45 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны две зоны адсорбции.

Зона адсорбции каждой из примесей Е и F на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,25 %).

*Другие примеси*

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Растворитель.* Метанол—вода 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол—уксусная кислота безводная—метиленхлорид 10:15:25:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,00 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А ифосфамида и 25 мг 2-хлорэтиламина гидрохлорида (примесь C в форме гидрохлорида), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В ифосфамида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В ифосфамида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг этаноламина (примесь D), 20 мг фармакопейного стандартного образца примеси А ифосфамида, 80 мг 2-хлорэтиламина гидрохлорида (примесь С в форме гидрохлорида), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (3-{[(2-хлорэтил)амино]пропокси})дигидрофосфат [22608-58-8].

Примесь  В: 1,3-бис(3-{[(2-хлорэтил)амино]пропокси})дигидродифосфат [241482-18-8].

Примесь С: (2-хлорэтиламин), 2-хлорэтан-1-амин [689-98-5].

Примесь D: (этаноламин), 2-аминоэтан-1-ол [141-43-5].

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (1000 мкг), стандартного раствора (по 2,5 мкг примеси A и примеси C), раствора стандартного образца примеси В ифосфамида (1,5 мкг) и раствора для проверки пригодности хроматографической системы (по 0,5 мкг примеси D, 2 мкг примеси А, 8 мкг примеси С в форме гидрохлорида). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, 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 на воздухе до удаления следов растворителей и нагревают при температуре 115 °С в течение 45 мин.

На дно другой камеры помещают выпарительную чашу с калия перманганата раствором 0,02 М, добавляют равный объём хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %, камеру закрывают и оставляют на 10 мин. Горячую пластинку помещают в эту камеру, избегая контакта пластинки с раствором, закрывают камеру и выдерживают в течение 20 мин. Затем пластинку вынимают из камеры и сушат в токе холодного воздуха до удаления избытка хлора (около 20 мин) и пока поверхность пластинки ниже линии старта не будет давать синего окрашивания при нанесении 0,05 мл крахмала раствора с калия йодидом. Опрыскивают пластинку тетраметилбензидина спиртовым раствором 0,1 % в течение 5 с, дают пластинке высохнуть и просматривают.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны три зоны адсорбции.

Зона адсорбции каждой из примесей A и C на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,25 %).

Зона адсорбции примеси В на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В ифосфамида (не более 0,15  %).

Любая другая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбцию на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В ифосфамида (не более 0,15 %).

**Хлориды.** Не более 0,01 %(ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,2 г субстанции в 10 мл воды.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют 0,5 г субстанции в 10 мл воды.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,0625 ЕЭ на 1 мг ифосфамида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Срок годности растворов 24 ч.

*Этилпарагидроксибензоата раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,0 мг этилпарагидроксибензоата, растворяют в 25 мл спирта 96 %, доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Ацетонитрил—вода 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 0,15 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 10,0 мл этилпарагидроксибензоата раствора, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ифосфамида и 1,0 мл этилпарагидроксибензоата раствора, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм; |
| Объём пробы | 1 мкл. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение* (*RS*) между пиками ифосфамида и этилпарагидроксибензоата должно быть не менее 6,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ифосфамида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание ифосфамида C7H15Cl2N2O2P в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ифосфамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ифосфамида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца ифосфамида, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание ифосфамида в фармакопейном стандартном образце ифосфамида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.