**Иринотекана гидрохлорид ФС**

**тригидрат**

**Иринотекан**

**Irinotecani hydrochloridum**

**trihydricum Вводится впервые**

[(4*S*)-4-Гидрокси-3,14-диоксо-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата} гидрохлорид (1:1) тригидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C33H38N4O6·HCl·3 H2O | М.м. 677,2М.м. 623,2 (безводный) |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % иринотекана гидрохлорида C33H38N4O6·HCl·3 H2O в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

**Описание**. Желтый или светло-желтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Умерено растворим в метаноле, умерено растворим или мало растворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**. *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца иринотекана гидрохлорида.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От +60 до +73 в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество (ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 0,25 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 10-15 мл воды при нагревании на водяной бане до температуры 70 °С, охлаждают и доводят объем раствора водой до метки.

**Прозрачность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Удельное вращение» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Оптическая плотность 1 % раствора субстанции в метаноле, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,7. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 3,0 до 5,0 (1 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.**

***Энантиомерная чистота (Примесь L).*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Диэтиламин – спирт 96% (0,4:100).

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диэтиламин – этанол – гексан 0,2:50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иринотекана примеси L.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца иринотекана примеси L, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 2,5 мг субстанции и стандартного образца иринотекана примеси L, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь L: [(4*R*)-4-Гидрокси-3,14-диоксо-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат}, CAS 1992961-26-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |

|  |
| --- |
| 25 × 0,46 см, силикагель, модифицированный *трис*-3,5-диметифенилкарбаматом целлюлозы, 5 мкм; |

 |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 370 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца иринотекана примеси L и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Иринотекан – 1 (около 15 мин); примесь L – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками примеси L и иринотекана должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси G не должна превышать разницу между площадью пика примеси G на хроматограмме раствора сравнения и площадью пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора (не более 0,5 %).

Содержание примеси L в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙400}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси L на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси L на хроматограмме раствора стандартного образца иринотекана примеси L; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца иринотекана примеси L, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси L в стандартном образце иринотекана примеси L, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

*–*примеси G – не более 0,15 %.

***Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Раствор фосфорной кислоты.* К 200 мл воды медленно прибавляют 10 мл фосфорной кислоты концентрированной, перемешивают и охлаждают до комнатной температуры.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,72 г дикалия гидрофосфат в 950 мл воды и доводят значение рН раствором фосфорной кислотой до 3,5±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил – метанол 60:40.

*Растворитель.* ПФА – ацетонитрил – метанол (50:25:25).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 2,5 мг субстанции и стандартного образца иринотекана примеси B, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: [(4*S*)-4-Гидрокси-3,14-диоксо-4-этил-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат}, CAS 103816-16-6.

Примесь B: (4*S*)-4,9-Дигидрокси-4-этил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 19685-09-7.

Примесь C: [(4*S*)-4-Гидрокси-3,14-диоксо-4,8,11-триэтил-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат}, CAS 947687-02-7.

Примесь D: (4*S*)-4-Гидрокси-4-этил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 7689-03-4.

Примесь E: (4*S*)-4,9-Дигидрокси-4,11-диэтил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 86639-52-3.

Примесь F: (4*S*)-4-Гидрокси-4,11-диэтил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 78287-27-1.

Примесь G: (4*S*)-4,9-Дигидрокси-4,8,11-триэтил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 947687-01-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–40 | 80→30 | 20→70 | Линейный градиент |
| 40–45 | 30 | 70 | Изократический |
| 45–50 | 30→80 | 70→20 | Линейный градиент |
| 50–55 | 80 | 20 | Изократический |

Хроматографируют растворитель, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Относительные времена удерживания соединений.* Иринотекан – 1 (около 17 мин); примесь А – около 0,82; примесь B – около 1,15; примесь C – около 1,27; примесь D – около 1,35; примесь E – около 1,50; примесь F – около 1,76; примесь G – около 2,05.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение(*R*) между пиками иринотекана и примеси B должно быть не менее 3,0.

*Фактор отклика.* Для расчёта содержания площади пиков примесей делятся на соответствующие факторы отклика: примесь А – около 0,77; примесь B – около 1,4; примесь C – около 0,63; примесь D – около 1,4; примесь E – около 1,3; примесь F – около 1,2; примесь G – около 0,65.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– исправленные площади пиков примесей А, B, C, D, E, F и G не должны превышать более чем в 1,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 7,0 и не более 9,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 2,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата, 1,66 г натрия октансульфоната, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – метанол – раствор А 17:24:59.

*Растворитель.* Доводят значение рН ПФ с помощью хлористоводородной кислоты разведённой 10 % до 3,65 ±0,15.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иринотекана гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца иринотекана гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |

|  |
| --- |
| 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |

 |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 255 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца иринотекана гидрохлорида и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца иринотекана гидрохлорида:

– *фактор асимметрии пика (AS)* иринотекана должен быть не более 1,5;

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

– *относительное стандартное отклонение* времени удерживания иринотекана должно быть не более 2,5 % (6 определений);

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

Содержание иринотекана гидрохлорида C33H38N4O6·HCl в субстанции в процентах (X) в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | *–* | площадь пика иринотекана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | *–* | площадь пика иринотекана на хроматограмме раствора стандартного образца иринотекана гидрохлорида; |
|  | *а1* | *–* | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | *–* | навеска стандартного образца иринотекана, мг; |
|  | *W* | *–* | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | *–* | содержание иринотекана гидрохлорида в стандартном образце иринотекана гидрохлорида, %. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.

\*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.