МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Гемцитабина гидрохлорид ФС**

**Гемцитабин**

**Gemcitabini hydrochloridum Вводится впервые**

4-Амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор-β-D-*эритро*-пентофуранозил)пиримидин-2(1*H*)-она гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C9H11F2N3O4 · HCl | М.м. 299,66 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гемцитабина гидрохлорида C9H11F2N3O4 · HCl в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

**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 гемцитабина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Удельное вращение.** От + 43,0 до + 50,0º в пересчете на сухое вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Доводят рН раствора натрия дигидрофосфата моногидрата с концентрацией 13,8 г/л до 2,5 + 0,1 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза В (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 25,0 мл воды.

*Раствор сравнения.* 10 мг стандартного образца примеси А (цитозин – 4-аминопиримидин-2(1*H*)-он, СAS 71-30-7) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5,0 мл испытуемого раствора и доводят водой до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой до 100,0 мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, октасилил силикагель (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| *Режим хроматографирования* |
| Время, мин | *ПФА, %* | *ПФБ, %* | *Режим* |
| 0 - 8 | 97 | 3 | Изократический |
| 8 - 13 | 97 ⇒ 50 | 3 ⇒ 50 | Линейный градиент |
| 13 - 20 | 50 | 50 | Изократический |
| 20 - 25  | 50 ⇒ 97 | 50 ⇒ 3 | Линейный градиент |
| 25 - 30 | 97  | 3 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *разрешение (R)* между пиками примеси А и гемцитабина должно быть не менее 10.

*Относительные времена удерживания соединений:* гемцитабин – 1,0 (около 8 мин); примесь А – около 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика гемцитабина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси А) не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05%).

**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%. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»), с использованием эталонного раствора 1.

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

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 250 мл.

*Раствор сравнения.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гемцитабина гидрохлорида растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 250 мл.

В изократическом режиме при использовании ПФА не менее 5 раз хроматографируют раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика гемцитабина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание гемцитабина гидрохлорида C9H11F2N3O4 · HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

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

где: $ S\_{1}$– площадь пика гемцитабина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора;

$S\_{0}$– площадь пика гемцитабина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора;

$a$ – навеска субстанции, мг;

$a\_{0}$ – навеска стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг;

$W$ – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

$P$ – содержание основного вещества в стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %.

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

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