|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Винбластина сульфат** |  | **ФС** |
| **Винбластин** |  |  |
| **Vinblastini sulfas** |  | **Взамен ВФС 42-1096-81** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| Метил[(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(ацетилокси)-5-гидрокси-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-гидрокси-9-(метоксикарбонил)-5-этил-1,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-2*H*-3,7-метаноазациклоундецино[5,4-*b*]индол-9-ил]-6-метил-8-метокси-3a-этил-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-октагидро-1*H*-индолизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилата] сульфат (1:1) |
|  |
| C46H58N4O9·H2SO4 | М.м. 909,1М.м. 811,0 (основание) |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 104,0% винбластина сульфата C46H58N4O9·H2SO4 в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный или кристаллический порошок.

\* Гигроскопичный.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в эфире и

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* 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 винбластина сульфата.

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

*3. Качественная реакция.* К 2 мг субстанции прибавляют 0,2 мл раствора ванилина в хлористоводородной кислоте; в течение 1 мин должно появиться розовое окрашивание.

*4. Качественная реакция*. В 1 мл воды растворяют 20 мг субстанции. Раствор даёт характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Угол вращения.** От -28 º до -35 º (2 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 25 мг субстанции в 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**pH**. От 3,5 до 5,0 (3 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», разбавляют водой до 10 мл, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 15 мл диэтиламина, прибавляют 800 мл воды, приводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор——метанол 12:38: 50.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки***.*** В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Р*аствор стандартного образца винбластина сульфата. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца винбластина сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В 1,0 мл раствора стандартного образца винбластина сульфата растворяют 1 мг стандартного образца винкристина сульфата.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца винбластина сульфата и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 262 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания винбластина. |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками винбластина и винкристина должно быть не менее 4.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика винбластина должно быть не менее 5.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

 – площадь пика любой единичной примеси не должна быть более площади пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

 – суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади пика основного вещество на хроматограмме растворасравнения (не более 5,0 %).

 Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 15,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 10,0 мг (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60º±2 ºС и остаточном давлении не выше 0,6 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 16 ч.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии сОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 10 ЕЭ на 1 мг винбластина сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца винбластина сульфата.

Содержание винбластина сульфата C46H58N4O9·H2SO4 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙5∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика винбластина сульфата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика винбластина на хроматограмме раствора стандартного образца винбластина сульфата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца винбластина сульфата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в стандартном образце винбластина сульфата, %. |

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке, в защищенном от света месте при температуре не выше -20 °С.

\* Приводится для ознакомления