**Винорелбина тартрат ФС**

**Винорелбин**

**Vinorelbini tartras Вводится впервые**

 4'-Дезокси-3',4'-дидегидро-8'-норвинкалейкобластина (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:2)



|  |  |
| --- | --- |
| C45H54N4O8·2C4H6O6 | М.м.1079,1 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % винорелбина тартрата C45H54N4O8·2C4H6O6 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\* Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, практически нерастворим в гексане.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр испытуемого образца, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру аналогично приготовленного стандартного образца винорелбина тартрата.

*Испытуемый образец.* Растворяют 10 мг субстанции в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 20 %, экстрагируют 5 мл хлороформа, высушивают над натрия сульфата безводным, фильтруют, упаривают до объема 0,5 мл, наносят на диск, высушивают и записывают спектр.

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

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

**\*\*Прозрачность раствора.** Раствор 0,14 г субстанции в 10,0 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*\*Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании "Прозрачность раствора", измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 420 нм, не должна превышать 0,030 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH.** От 3,3 до 3,8 (раствор, полученный в испытании "Прозрачность раствора", ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 7,8 г натрия дигидрофосфата дигидрата в воде, доводят значение pH до 4,20±0,05 фосфорной кислотой разведённой 10 %, переносят в мерную колбувместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,22 г натрия декансульфоната, растворяют в 620 мл метанола и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 14 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбувместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца винорелбина тартрата.* Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца винорелбина тартрата помещают в мерную колбувместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 14 мг стандартного образца винорелбина тартрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Для получения примеси А полученный раствор облучают ксеноновой лампой при длине волны 310-880 нм, обеспечивая воздействие дозе 1600 кДж/м2, при плотности потока 500 Вт/м2 в течение 1 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл растворастандартного образца винорелбина тартрата, доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствор и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: 3,4'-Дидезокси-3,6ξ-эпокси-3',4',7,8-тетрадегидро-6,7-дигидро-8'-нор-3ξ-винкалейкобластин, PubChem 101938478.

*Хроматографическиеусловия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 267 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика винорелбина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Винорелбин – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси А и винорелбина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика винорелбина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.*Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь А – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей, кроме примеси А – не более 0,7 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,4-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора для проверкичувствительности хроматографической системы (не более 0,02 %).

**Вода.** Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

**Бор.** Не более 0,005 %. Определение проводят методом спектрофотометрии(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор карминовой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг карминовой кислоты, растворяют в серной кислоте концентрированной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,1 г субстанции в 2,0 мл воды, медленно прибавляют 10,0 мл серной кислоты концентрированной, охлаждая в ледяной бане, перемешивают, нагревают до комнатной температуры и прибавляют 10,0 мл раствора карминовой кислоты.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 57,2 мг борной кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу 100 мл помещают 2,5 мл раствора борной кислоты, прибавляют воду и доводят объём раствора водой до метки. Далее, используя 2,0 мл полученного раствора, готовят как описано в испытуемом растворе.

*Раствор сравнения.* Готовят как описано в испытуемом растворе, используя 2,0 мл воды.

Через 45 мин измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного раствора на спектрофотометре при длине волны от 560 до 650 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Максимальное значение оптической плотности испытуемого раствора не должно превышать максимальное значение оптической плотности стандартного раствора.

**Серебро.** Не более 0,0005 % в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

 *Азотная кислота разведённая 6,5 %.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 6,5 мл азотной кислоты, свободной от свинца, доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Около0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогично методике приготовления «Испытуемого раствора», но без добавления навески испытуемой субстанции.

*Стандартный раствор серебра.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,79 г серебра нитрата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Примечание*

Для приготовления стандартного раствора допускается использование готового раствора стандартного образца серебра с аттестованным значением концентрации серебра в азотной или хлористоводородной кислоте с массовой долей кислоты не менее 1 %.

*Калибровочные растворы серебра.* В мерные колбы вместимостью 100 мл помещают стандартный раствор серебра в количествах: 1,0; 2,5; 5,0; и 10,0 мл, доводят объем растворов азотной кислотой разведённой 6,5 % до метки (получают растворы с содержанием серебра соответственно 1,0; 2,5; 5,0 и 10,0 мкг/мл).

*Примечание*

При необходимости испытуемый, контрольный и калибровочные растворы могут быть количественно разведены азотной кислотой разведённой 6,5 % для получения концентраций, пригодных для работы в линейном диапазоне.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | Лампа для определения серебра; |
| Пламя | ацетилен—воздух; |
| Длина волны | 328,1 нм. |

Определяют поглощение испытуемого, контрольного и калибровочных растворов. В качестве раствора сравнения используют азотную кислототу разведённую 6,5 %.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации. Содержание серебра в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание серебра в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙10∙P}{a∙\left(100-W\right)∙1000∙100}=\frac{C∙P}{a∙\left(100-W\right)∙10000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание серебра, определенное по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | **–** | навеска субстанции, г; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в серебра нитрате; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Фториды.** Не более 0,005 % (ОФС «Определение фтора», метод 3).

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,0 ЕЭ на 1 мг винорелбина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца винорелбина тартрата и испытуемый раствор.

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

Содержание винорелбина тартрата C45H54N4O8·2C4H6O6 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



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

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре не выше ‒15 °С в атмосфере инертного газа.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.