**Винкристина сульфат ФС**

**Винкристин**

**Vincristini sulfas Вводится впервые**

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]-8-метокси-6-формил-3a-этил-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-октагидро-1*H*-ин­долизино[8,1-*cd*]карбазол-5-карбоксилат] сульфат (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C46H56N4O10·H2SO4 | М.м. 923,0 |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % винкристина сульфата C46H56N4O10·H2SO4 в пересчете на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире и этаноле 96 %.

**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 винкристина сульфата.

*2. Качественная реакция*. В 1 мл воды растворяют 25 мг субстанции. Раствор даёт характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**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 4,5 (0,1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В 150 мл воды растворяют 2,25 мл диэтиламина, доводят pH до 7,5 потенциометрически фосфорной кислотой.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Раствор сравнения А. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора водой до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 297 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–12 | 38 | 62 | Изократический |
| 12–27 | 38→8 | 62→92 | Линейный градиент |

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 12,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 1,0 г (точная навеска) препарата сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 64±2 °С над фосфорным ангидридом и остаточном давлении не превышающем 0,67 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 16 ч.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 50 ЕЭ на 1 мг винкристина 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.

*Подвижная фаза*. ПФА—ПФБ 30:70.

*Р*аствор стандартного образца винкристина сульфата. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца винкристина сульфата, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца винкристина сульфата.

Содержание винкристина сульфата C46H56N4O10·H2SO4 в субстанции в процентах () в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

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

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