МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доцетаксел, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Доцетаксел, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Docetaxeli concentratum pro solutione pro infusionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат доцетаксел, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», ОФС «Концентраты» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества доцетаксела C43H53NO14.

**Описание**. Прозрачная вязкая жидкость светло-жёлтого цвета.

**Подлинность**

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

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метиленхлорид—метанол 23:2.

*Смесь растворителей.* Метиленхлорид—полисорбат 80—этанол 95:2,5:2,5.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий около 10 мг доцетаксела, и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца доцетаксела.* В 10 мл смеси растворителей растворяют 10 мг стандартного образца доцетаксела.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца доцетаксела (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела.

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Оптическая плотность препарата, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 420 нм, не должна превышать 0,3 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH.** От 3,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

К 3,0 мл препарата прибавляют 27 мл воды, перемешивают в течение 10 мин и измеряют рН полученного раствора.

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 20 мг доцетаксела, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца доцетаксела (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг стандартного образца доцетаксела, растворяют в 2,5 мл этанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца доцетаксела (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца доцетаксела (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца доцетаксела для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего доцетаксел и примесь А, растворяют в 0,5 мл этанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца доцетаксела (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: [4-(Ацетилокси)-13α-{[(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]окси}-1,7β,10β-тригидрокси-9-оксо-5β,20-эпокситакс-11-ен-2α-ил][(2E)-2-метилбут-2-еноат], PubChem 76972100;

примесь В: [4-(Ацетилокси)-13α-{[(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]окси}-1,7β-дигидрокси-9,10-диоксо-5β,20-эпокситакс-11-ен-2α-ил]бензоат, CAS 167074-97-7;

примесь С: [4-(Ацетилокси)-13α-{[(2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]окси}-1,7α,10β-тригидрокси-9-оксо-5β,20-эпокситакс-11-ен-2α-ил]бензоат, CAS 153381-68-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 232 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–9 | 70 | 30 |
| 9–39 | 70→32 | 30→68 |
| 39–39,01 | 32→0 | 68→100 |
| 39,01–45 | 0 | 100 |
| 45→45,01 | 0→70 | 100→30 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца доцетаксела (Б) и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей А, В и С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Доцетаксел – 1 (около 23 мин); примесь А – около 0,97; примесь В – около 1,08; примесь С – около 1,13.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и доцетаксела должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела (Б):

- *фактор асимметрии пика (AS)* доцетаксела должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика доцетаксела должно быть не более 2 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику доцетаксела, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать половину площади пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела (Б) (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать 1,5 площади пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела (Б) (не более 1,5 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать площадь пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела (Б) (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси не должна превышать 0,2 площади пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела (Б) (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 3,5 площадей пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела (Б) (не более 3,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика доцетаксела на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

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

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца доцетаксела (А).

Содержание доцетаксела C43H53NO14 в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·20}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·20}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика доцетаксела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела (А); |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца доцетаксела, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл. |
|  | *P* | **–** | содержание доцетаксела в стандартном образце доцетаксела, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество доцетаксела в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.