МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Доцетаксела тригидрат ФС**

**Доцетаксел**

**Docetaxelum trihydricum Вводится впервые**

[4-(Ацетилокси)-13α-{[(2*R*,3*S*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]окси}-1,7β,10β-тригидрокси-9-оксо-5β,20-эпокситакс-11-ен-2α-ил]бензоата тригидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C43H53NO14·3H2O | М.м. 862,0 |

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % доцетаксела C43H53NO14 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в этаноле, растворим в метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* 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 доцетаксела тригидрата.

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

**Удельное вращение.** От –41,5 до –38,5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Опалесценция 5 % раствора субстанции в этаноле не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Растворитель.* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 0,1:100:100.

*Подвижная фаз А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2,5 мл этанола и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца доцетаксела тригидрата.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца доцетаксела тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2,5 мл этанола и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 5 мг стандартного образца доцетаксела для проверки пригодности хроматографической системы помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в 0,25 мл этанола и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца доцетаксела тригидрата и доводят объем 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 | 15,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 232 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–9 | 72 | 28 |
| 9–39 | 72→28 | 28→72 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца доцетаксела тригидрата, растворитель и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Доцетаксела – 1 (около 27 мин); примесь А – около 0,97, примесь В – около 1,08, примесь С – около 1,13.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* 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 тригидрата:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) доцетаксела должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика доцетаксела должно быть не более 5,0 % (5 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику доцетаксела, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножаются на 1,6.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела тригидрата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца доцетаксела тригидрата, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции доцетаксела тригидрата, мг; |
|  | *P* | **−** | содержание доцетаксела тригидрата в стандартном образце доцетаксела тригидрата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

˗ примесь А – не более 0,5 %;

˗ примесь В – не более 0,3 %;

˗ примесь С – не более 0,3 %;

˗ любая другая примесь – не более 0,1 % для каждой примеси;

˗ сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Вода.** От 5,0 % до 7,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 60 мг (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 10 мг доцетаксела безводного в 1 мл спирта 96 %. Коррекцию рН исходного раствора субстанции осуществляют с помощью буферных растворов.

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

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

*Раствор стандартного образца доцетаксела тригидрата.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца доцетаксела тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2,5 мл этанола и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела тригидрата:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) доцетаксела должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика доцетаксела должно быть не более 5,0 % (5 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику доцетаксела, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание доцетаксела C43H53NO14 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика доцетаксела на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела тригидрата; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца доцетаксела тригидрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание доцетаксела тригидрата в стандартном образце доцетаксела тригидрата, %. |

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