МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Иринотекана гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Иринотекан, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Irinotecani hydrochloridi concentratum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества иринотекана гидрохлорида тригидрата C33H38N4O6·HCl·3H2O.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца иринотекана гидрохлорида.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 40 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца иринотекана гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг стандартного образца иринотекана гидрохлорида, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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»).

Растворы готовят в посуде из темного стекла, при работе растворы защищают от действия света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,72 г дикалия гидрофосфат в 950 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 3,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—метанол 60:40.

*Растворитель.* ПФА—ацетонитрил—метанол 50:25:25.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 0,1 г иринотекана гидрохлорида тригидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг стандартного образца иринотекана гидрохлорида и 2 мг стандартного образца примеси B, прибавляют 10 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком до растворения. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: [(4*S*)-4-гидрокси-3,14-диоксо-4-этил-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат}, CAS 103816-16-6.

Примесь B: (4*S*)-4,9-дигидрокси-4-этил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 19685-09-7.

Примесь C: [(4*S*)-4-гидрокси-3,14-диоксо-4,8,11-триэтил-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат}, CAS 947687-02-7.

Примесь D: (4*S*)-4-гидрокси-4-этил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 7689-03-4.

Примесь E: (4*S*)-4,9-дигидрокси-4,11-диэтил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 86639-52-3.

Примесь F: (4*S*)-4-гидрокси-4,11-диэтил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 78287-27-1.

Примесь G: (4*S*)-4,9-дигидрокси-4,8,11-триэтил-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион, CAS 947687-01-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 80→30 | 20→70 |
| 40–45 | 30 | 70 |
| 45–50 | 30→80 | 70→20 |
| 50–55 | 80 | 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Иринотекан – 1 (около 17 мин); примесь А – около 0,82; примесь B – около 1,15; примесь C – около 1,27; примесь D – около 1,35; примесь E – около 1,50; примесь F – около 1,76; примесь G – около 2,05.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

*Фактор отклика.* Для расчёта содержания площади пиков примесей делятся на соответствующие факторы отклика: примесь А – 0,77; примесь B – 1,4; примесь C – 0,63; примесь D – 1,4; примесь E – 1,3; примесь F – 1,2; примесь G – 0,65.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна более чем в 0,4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика 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 0,28 ЕЭ на 1 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы готовят в посуде из темного стекла, при работе растворы защищают от действия света.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 2,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата, 1,66 г натрия октансульфоната, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—метанол—раствор А 17:24:59.

*Растворитель.* Доводят значение рН ПФ с помощью хлористоводородной кислоты разведённой 10 % до 3,65±0,15.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 40 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иринотекана гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца иринотекана гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 255 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца иринотекана гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца иринотекана гидрохлорида:

– *фактор асимметрии пика (AS)* иринотекана должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика иринотекана должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

Содержание иринотекана гидрохлорида тригидрата C33H38N4O6·HCl·3H2O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·20·5·50∙677,2}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·25·5·25∙623,1}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·1,6∙677,2}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙623,1},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика иринотекана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика иринотекана на хроматограмме раствора стандартного образца иринотекана гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца иринотекана гидрохлорида тригидрата, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание иринотекана гидрохлорида в стандартном образце иринотекана гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество иринотекана гидрохлорида тригидрата в препарате, мг/мл; |
|  | *677,2* | **–** | молекулярная масса иринотекана гидрохлорида тригидрата; |
|  | *623,1* | **–** | молекулярная масса иринотекана гидрохлорида. |

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