**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дактиномицин** |  | **ФС** |
| **Дактиномицин** |  |  |
| **Dactinomycin** |  | **Взамен ФС 42-1554-87** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| Акриноцинил-бис(L-треонил-D-валинил-L-пролинил-саркозил-N-метил-L-валинил)-лактон |
|  |
| C62H86N12O16 | М.м. 1255,4 |

Содержит не менее 95,0 % и не более 103,0 % дактиномицина C62H86N12O16 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Оранжево-красный порошок.

\* Чувствителен к свету. Гигроскопичен.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в воде при температуре от 8 до 10 °C, практически нерастворим в воде при температуре 20 °С.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дактиномицина на хроматограмме раствора стандартного образца дактиномицина (раздел «Родственные примеси»).

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 445 нм в пересчете на сухое вещество должна быть не менее 95,0 % и не более 103,0 % по отношению к раствору стандартного образца дактиномицина.

Отношение оптических плотностей испытуемого раствора и раствора стандартного образца дактиномицина А240/А445 должно составлять от 1,30 до 1,50.

Растворы используют непосредственно после приготовления.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дактиномицина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг стандартного образца дактиномицина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**Угол вращения.** От − 293° до − 329° (0,1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 мг субстанции в 1 мл воды выдерживают в течение 30 мин при температуре от − 5 до − 7 °С и доводят до комнатной температуры; полученный раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

Растворы защищают от света и используются свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дактиномицина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца дактиномицина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор феноксазина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг феноксазина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают раствор стандартного образца дактиномицина и раствор феноксазина 2:1.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дактиномицина и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-х кратное от времени удерживания пика дактиномицина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дактиномицин – 1 (около 7 мин); феноксазин – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками феноксазина и дактиномицина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца дактиномицина:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика дактиномицина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

- любая примеси – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 5,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 0,1 г (точная навеска) субстанции сушат в вакууме при температуре 60 °С и остаточном давлении 5 мм.рт.ст в течение 3 ч.

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 7 мкг дактиномицина субстанции в 0,5 мл воды на мышь, внутривенно со скоростью 0,1 мл/с (время введения 5 с). Срок наблюдения 14 сут.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 80 ЕЭ на 1 мг дактиномицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Содержание дактиномицина C62H86N12O16 в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

**Хранение.** В герметично закрытой упаковке, в защищенном от света месте.

\*Приводится для информации.