

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Дактиномицин

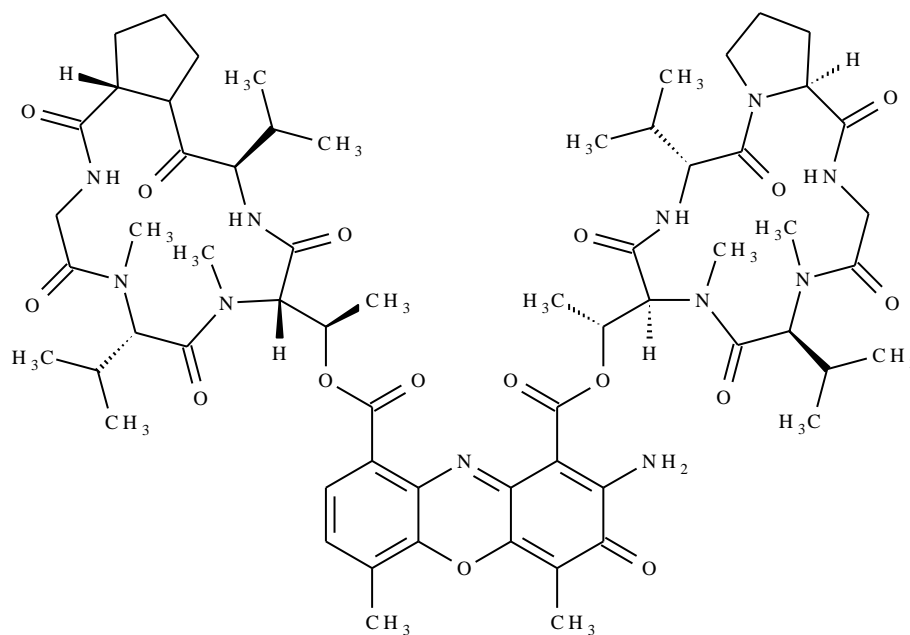
ФС.2.1.0226.22

Дактиномицин

Dactinomycin

Взамен ФС 42-1554-87

Акриноцинил-бис(L-треонил-D-валинил-L-пролинил-саркозил-N-метил-L-валинил)-лактон



$C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$

М.м. 1255,4

Содержит не менее 95,0 % и не более 103,0 % дактиномицина $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ 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 °С, 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 A_{240}/A_{445} 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 (R_s)* между пиками феноксазина и дактиномицина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца дактиномицина:

- *фактор асимметрии пика (A_s)* 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 $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ в субстанции в процентах в пересчёте на сухое вещество (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

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.