МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гемцитабина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0081** |
| **Гемцитабин** |  |  |
| **Gemcitabini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0081.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C9H11F2N3O4·HCl | М.м. 299,66 |
| [122111-03-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор-β-D-*эритро*-пентофуранозил)пиримидин-2(1*H*)-она гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гемцитабина гидрохлорида C9H11F2N3O4·HClв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца гемцитабина гидрохлорида.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +43,0 до +50,0 в пересчёте на сухое вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

*Подвижная фаза А* (ПФА). 0,1 М фосфатный буферный раствор рН 2,5.

*Подвижная фаза В (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 млпомещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*Во флакон (колбу) вместимостью 10 мл помещают 50,0 мг субстанции, прибавляют 4 мл калия гидроксида раствора в метаноле 3 М и обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Флакон закрывают и нагревают при 55 0С не менее 6 ч для получения примеси В. После охлаждения переносят содержимое флакона в мерную колбу вместимостью 100 мл, последовательно промывая флакон раствором фосфорной кислоты 1 %. Доводят объём раствора в мерной колбе тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А (цитозин): 4-аминопиримидин-2(1*H*)-он [71-30-7].

Примесь В (гемцитабина α-аномер): 4-амино-1-(2-дезокси-2,2-дифтор-α-D-*эритро*-пентофуранозил)пиримидин-2(1*H*)-он [95058-85-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–8 | 97 | 3 |
| 8–13 | 97 → 50 | 3 → 50 |
| 13–20 | 50 | 50 |
| 20–25 | 50 → 97 | 50 →3 |
| 25–30 | 97 | 3 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений***.** Гемцитабин – 1 (около 8 мин); примесь А – около 0,4; примесь B – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси B и гемцитабина должно быть не менее 8,0.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика гемцитабина и примеси A должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание каждой из примесей A, B в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |
| --- |
| $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙25∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙200} ,$$ |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей A, B на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика каждой из примесей A, B на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца каждой из примесей A, B мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси A, B в фармакопейном стандартном образце примеси A, B, соответственно, %. |

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |
| --- |
| $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙25∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙200} ,$$ |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гемцитабина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание гемцитабина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси А, В − не более 0,1 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001%. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг гемцитабина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца* *гемцитабина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси B и гемцитабина должно быть не менее 8,0;

- *фактор ассиметрии* *пика* (*AS*) гемцитабина должен быть не более 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гемцитабина должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание гемцитабина гидрохлорида C9H11F2N3O4·HCl в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |
| --- |
| $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙(100-W)},$$ |
| где | *S*1 | – | площадь пика гемцитабина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гемцитабина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца гемцитабина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца гемцитабина гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце гемцитабина гидрохлорида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.