МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доцетаксел тригидрат** |  | **ФС.2.1.0668** |
| **Доцетаксел** |  |  |
| **Docetaxelum trihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C43H53NO14·3H2O | М.м. 861,93 |
| [148408-66-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[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]бензоат тригидрат.

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

СВОЙСТВА

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

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

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 доцетаксела тригидрата.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

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

*Подвижная фаз А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

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

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

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца доцетаксела для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В и С, растворяют в 0,25 мл этанола и доводят объём 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 объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: [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][(2*E*)-2-метилбут-2-еноат].

Примесь В: [4-(ацетилокси)-13α-{[(2*R*,3*S*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]окси}-1,7β-дигидрокси-9,10-диоксо-5β,20-эпокситакс-11-ен-2α-ил]бензоат [167074-97-7].

Примесь С: [4-(ацетилокси)-13α-{[(2*R*,3*S*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-фенилпропаноил]окси}-1,7α,10β-тригидрокси-9-оксо-5β,20-эпокситакс-11-ен-2α-ил]бензоат [153381-68-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 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 чувствительности хроматографической системы, для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца доцетаксела тригидрата 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.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B и C используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу доцетаксела для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В и С.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и доцетаксела должно быть не менее 3,0.

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 введений);

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика доцетаксела на хроматограмме раствора стандартного образца доцетаксела тригидрата;  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца доцетаксела тригидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание доцетаксела тригидрата в фармакопейном стандартном 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 %;

- 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 60 мг (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) 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 с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца доцетаксела тригидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца доцетаксела тригидрата, прибавляют 2,5 мл этанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца доцетаксела тригидрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание доцетаксела тригидрата в фармакопейном стандартном образце доцетаксела тригидрата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В хорошо укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.