МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Иринотекана гидрохлорид тригидрат** |  | **ФС.2.1.0608** |
| **Иринотекан** |  |  |
| **Irinotecani hydrochloridum trihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C33H38N4O6·HCl·3 H2O | М.м. 677,18 |
| [136572-09-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(4*S*)-4-Гидрокси-3,14-диоксо-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата} гидрохлорид (1:1) тригидрат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % иринотекана гидрохлорида C33H38N4O6·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Жёлтый или светло-жёлтый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Мало растворим в воде, спирте 96 % и хлороформе, очень мало растворим 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 иринотекана гидрохлорида тригидрата.

При различии спектров субстанцию и фармакопейный стандартный образец иринотекана гидрохлорида тригидрата растворяют в метаноле, выпаривают досуха и снимают спектры.

*2. 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»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в 30 мл воды, доводят объём раствора водой до метки.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +60 до +73 в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»). В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г субстанции, растворяют в 15 мл воды при нагревании до 80 °С на водяной бане в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Прозрачность раствора. Раствор, полученный в испытании «Удельное вращение», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Удельное вращение», должен выдерживать сравнение с эталоном GY2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 3,0 до 5,0 (раствор, полученный в испытании «Удельное вращение», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Энантиомерная чистота (Примесь L).*** Не более 0,15 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диэтиламин—этанол—гексан 2:500:500.

*Растворитель.* Диэтиламин—этанол 1:250.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*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 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца иринотекана для пригодности хроматографической системы, содержащего примесь L, растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 370 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | Не менее чем в 1,5 раза превышает время удерживания пика иринотекана. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Иринотекан – 1 (около 15 мин); примесь L – около 0,7.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками иринотекана и примеси L должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика иринотекана должно быть не более 5,0 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{1}∙10∙1∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси L на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика иринотекана на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг. |

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

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 950 мл воды, доводят значение рН до 3,5 фосфорной кислотой разведённой 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол—ацетонитрил 400:600.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*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 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца иринотекана для идентификации пиков, содержащего примеси С и Е, растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца иринотекана для пригодности хроматографической системы, содержащего примесь М, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь C: (11-этил иринотекан) [(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} [947687-02-7].

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 [86639-52-3].

Примесь L: [(4*R*)-4-гидрокси-3,14-диоксо-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат.

Примесь M: [(4*S*,12*RS*)-4,12-дигидрокси-3,14-диоксо-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил]{[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат [185336-12-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 80 | 20 |
| 2–42 | 80 → 30 | 20 → 70 |
| 42–47 | 30 | 70 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Иринотекан – 1 (около 17 мин); примесь М – около 0,9; примесь C – около 1,3; примесь E – около 1,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей С и Е используют хроматограмму раствора для идентификации пиков, для идентификации пика примеси М используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками иринотекана и примеси M должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *относительное стандартное отклонение (RSD)* площади пика иринотекана должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси М умножают на 1,3.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика иринотекана на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *К* | – | поправочный коэффициент. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси С, Е, М – не более 0,15 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Вода.** От 7,0 % до 9,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,28 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца иринотекана гидрохлорида тригидрата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца иринотекана гидрохлорида тригидрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца иринотекана гидрохлорида тригидрата и испытуемый раствор (объём пробы – 5 мкл).

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.