

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«ГЕМЦИТАБИНА ГИДРОХЛОРИД»

XX/2018:2306

Введена в действие с [REDACTED] 2018 года
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от [REDACTED] № [REDACTED]

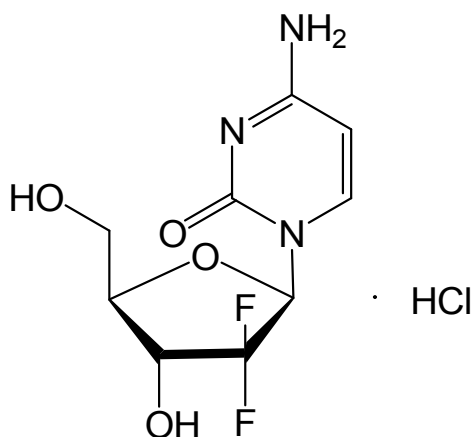
Новая статья
Разработана на основе частной фармакопейной
статьи Европейской фармакопеи 01/2017:2306
Gemcitabine hydrochloride

XX/2018:2306

ГЕМЦИТАБИНА ГИДРОХЛОРИД

Gemcitabini hydrochloridum

GEMCITABINE HYDROCHLORIDE



C₉H₁₁F₂N₃O₄·HCl
[122111-03-9]

М.м. 299,7

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Амино-1-(2-дезоксидифтор-β-D-эритро-пентофуранозил)пиримидин-2(1H)-она гидрохлорид.

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 %.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок.

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

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО гемцитабина гидрохлорид.

В. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,00 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность (2.2.2, метод II). Окраска раствора S должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)₇.

pH (2.2.3). От 2,0 до 3,0. Измеряют pH раствора S.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +43,0 до +50,0. Определяют удельное оптическое вращение раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор (a). 50,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 20,0 мг испытуемого раствора растворяют в воде *P* и доводят до объема 200,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 10,0 мг испытуемого образца и 10,0 мг ФСО гемцитабина примеси А растворяют в воде *P* и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения (b). 20,0 мг ФСО гемцитабина гидрохлорида растворяют в воде *P* и доводят до объема 200,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (c). 10 мг испытуемого образца помещают в небольшую виалу, прибавляют 4 мл раствора 168 г/л калия гидроксида *P* в метаноле *P*, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин и затем плотно закрывают пробкой. Смесь может быть мутной. Нагревают при температуре 55 °С в течение не менее 6 ч для получения примеси В. Охлаждают, затем все содержимое виалы переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, последовательно промывая 1 % (об/об) раствором кислоты фосфорной *P*, доводят 1 % (об/об) раствором кислоты фосфорной *P* до объема 100 мл и перемешивают.

Раствор сравнения (d). 2 мг ФСО гемцитабина примеси С растворяют в воде *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза:
 - подвижная фаза А: 13,8 г/л раствор натрия дигидрофосфата моногидрата Р, доведенный кислотой фосфорной Р до рН 2,5±0,1;
 - подвижная фаза В: метанол Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—8	97	3
8—13	97 → 50	3 → 50
13—20	50	50

- скорость подвижной фазы: 1,2 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 275 нм;
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (с) и (d).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (а); идентифицируют пик примеси В, используя хроматограмму раствора сравнения (с); идентифицируют пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

Относительное удерживание (по отношению к гемцитабину, время удерживания — около 7 мин): примесь А — около 0,4; примесь В — около 0,7; примесь С — около 1,7.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (с):

- разрешение: не менее 8,0 между пиками примеси В и гемцитабина.

Предельное содержание примесей (для расчета содержания примесей умножают площади пиков на соответствующие поправочные коэффициенты: для примеси С — 2,4):

- примесь С (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 2-кратную площадь пика гемцитабина на хроматограмме раствора сравнения (а);

- примесь А (не более 0,15 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь пика, соответствующего примеси А, не должна превышать 1,5-кратную площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) площадь любого пика, кроме основного и пиков примесей А, и С, не должна превышать площадь пика гемцитабина на хроматограмме раствора сравнения (а);

- сумма примесей (не более 0,4 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 4-кратную площадь пика гемцитабина на хроматограмме раствора сравнения (а);

- неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора (а) не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади пика гемцитабина на хроматограмме раствора сравнения (а).

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца в платиновом тигле.

Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,05 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального

применения без дальнейшей подходящей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29) как указано в испытании «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

– *подвижная фаза*: метанол Р — подвижная фаза А (3:97, об/об);

– *объем вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (b) и растворов сравнения (b) и (c).

Относительное удерживание (по отношению к гемцитабину, время удерживания — около 8 мин): примесь В — около 0,5.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (c):

– *разрешение*: не менее 8,0 между пиками примеси В и гемцитабина.

Содержание $C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ в процентах рассчитывают с учетом содержания гемцитабина гидрохлорида в *ФСО гемцитабина гидрохлорида*.

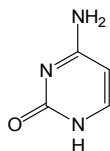
ХРАНЕНИЕ

Если субстанция стерильная, ее хранят в стерильном воздухонепроницаемом контейнере с контролем первого вскрытия.

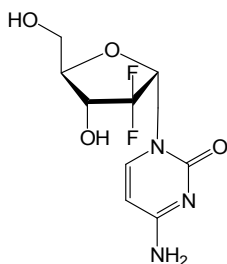
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, С.

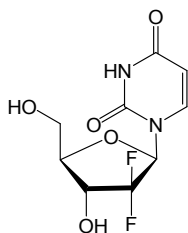
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого, нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): В.



А. 4-Аминопиримидин-2(1H)-он (цитозин).



В. 4-Амино-1-(2-дезоксидефтор-2,2-дефтор- α -D-эритро-пентофуранозил)пиримидин-2(1H)-он (гемцитабина α -аномер).



С. 1-(2-Дезокси-2,2-дефтор- β -D-эритро-пентофуранозил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2'-дезоксидефтор-2',2'-дефторуридин) (β -уридин).