

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«ИРИНОТЕКАНА ГИДРОХЛОРИД ТРИГИДРАТ»

XX/2018:2675

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

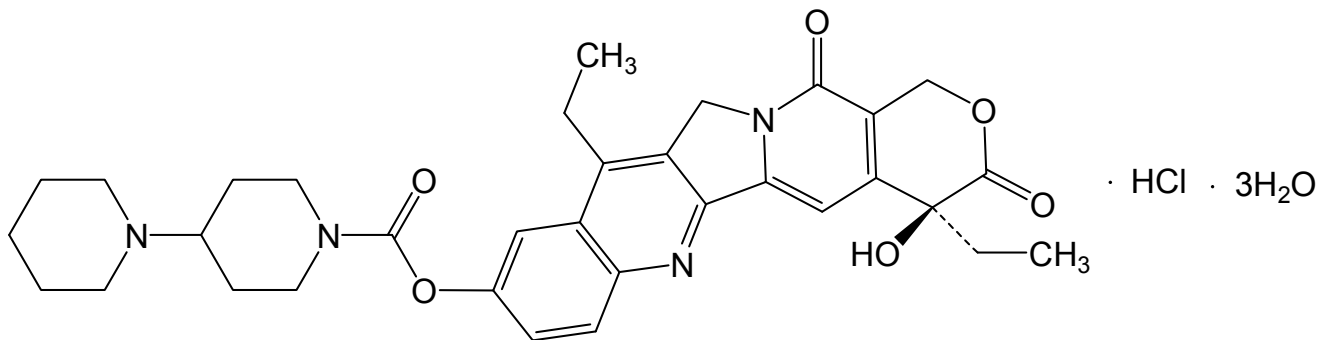
Новая статья
Разработана на основе частной фармакопейной
статьи Европейской фармакопеи 01/2017:2675
Irinotecan hydrochloride trihydrate

XX/2018: 2675

ИРИНОТЕКАНА ГИДРОХЛОРИД ТРИГИДРАТ

Irinotecani hydrochloridum trihydricum

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE



C₃₃H₃₈N₄O₆·HCl·3H₂O
[136572-09-3]

М.м. 677

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Бледно-желтый или желтый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, 96 % спирте и метаноле.

Обладает полиморфизмом (5.9).

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, отличаются, то испытуемый образец и ФСО иринотекана гидрохлорида тригидрата растворяют по отдельности в метаноле Р и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

В. Испытуемый образец выдерживает испытание «Вода», как указано в разделе «Испытания».

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

0,10 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,200 г испытуемого образца растворяют в воде Р при нагревании при температуре 80 °С и доводят до объема 20 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 GY(ЗЖ)₂.

Энантиомерная чистота. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Смесь растворителей. Диэтиламин Р — этанол безводный Р (0,4:100, об/об).

Испытуемый раствор. 15,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера с ФСО иринотекана для проверки пригодности хроматографической системы 1 (содержит примесь L) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем OD для хиральных разделений Р (размер частиц 10 мкм);

– подвижная фаза: диэтиламин Р — этанол безводный Р — гексан Р (0,2:50:50, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 370 нм;

– объем вводимой пробы: по 20 мкл;

– время хроматографирования: 1,5-кратное время удерживания иринотекана.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси L, используя хроматограмму раствора сравнения (b).

Относительное удерживание (по отношению к иринотекану, время удерживания — около 15 мин): примесь L — около 0,7.

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примеси L и иринотекана на хроматограмме раствора сравнения (b).

Расчет процентного содержания:

– процентное содержание примеси L рассчитывают с учетом концентрации примеси L в растворе сравнения (a).

Предельное содержание примеси:

– примесь L: не более 0,15 %.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).
Испытание проводят с защитой от света.

Смесь растворителей. Ацетонитрил P1 — метанол P2 — подвижная фаза A (25:25:50, об/об/об).

Испытуемый раствор. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят этой же смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (a). 50,0 мг ФСО иринотекана гидрохлорида тригидрата растворяют в смеси растворителей и доводят до объема 50,0 мл этой же смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (c). Содержимое контейнера с ФСО иринотекана для идентификации пиков (содержит примеси С и Е) растворяют в 1,0 мл смеси растворителей.

Раствор сравнения (d). 5 мг ФСО иринотекана для проверки пригодности хроматографической системы 2 (содержит примесь М) растворяют смеси растворителей и доводят до объема 10,0 мл этой же смесью растворителей.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным с введенными полярными группами для хроматографии P (размер частиц 5 мкм);

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: 2,72 г калия дигидрофосфата P растворяют в 950 мл воды для хроматографии P, доводят кислотой фосфорной разведенной P до pH 3,5 и доводят водой для хроматографии P до объема 1000 мл;

– подвижная фаза В: метанол P2 — ацетонитрил P1 (40:60, об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0—2	80	20
2—42	80 → 30	20 → 70
42—47	30	70

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 220 нм;

– *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (b), (c) и (d).

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей С и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (c) и хроматограмму, прилагаемую к *ФСО иринотекана для идентификации пиков*; идентифицируют пик примеси М, используя хроматограмму раствора сравнения (d).

Относительное удерживание (по отношению к иринотекану, время удерживания — около 17 мин): примесь М — около 0,9; примесь С — около 1,3, примесь Е — около 1,5.

Пригодность хроматографической системы:

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками примеси М и иринотекана на хроматограмме раствора сравнения (d).

Расчет процентного содержания:

– *поправочный коэффициент*: умножают площадь пика примеси М на 1,3;
– для каждой примеси — используют концентрацию иринотекана в растворе сравнения (b).

Предельное содержание примесей:

- *примеси С, Е, М*: не более 0,15 % для каждой примеси;
- *неспецифицированные примеси*: не более 0,10 % для каждой примеси;
- *сумма примесей*: не более 0,5 %;
- *учитываемый предел*: 0,05 %.

Вода (2.5.12). Не менее 7,0 % и не более 9,0 %. Определение проводят из 0,100 г испытуемого образца.

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

#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:

– *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (a).

Содержание $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl$ в процентах рассчитывают с учетом содержания иринотекана гидрохлорида в *ФСО иринотекана гидрохлорида тригидрата*.

ХРАНЕНИЕ

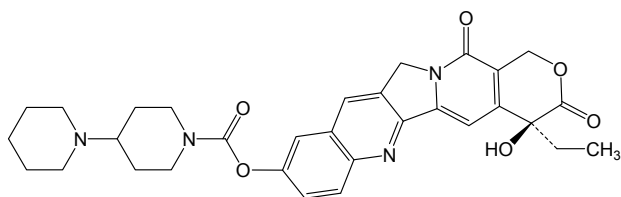
В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

ПРИМЕСИ

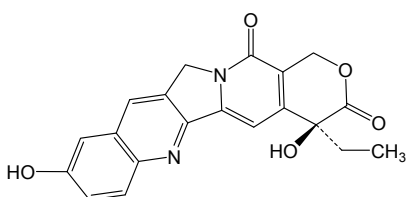
Специфицированные примеси: С, Е, L, М.

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

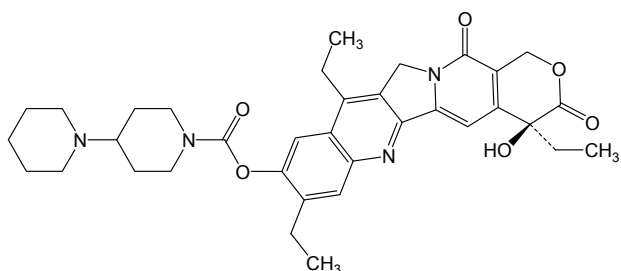
приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, В, D, F, G, H, К.



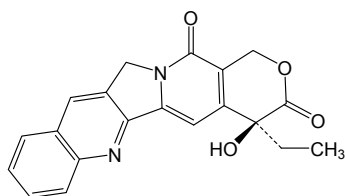
А. 4(S)-4-Этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил 1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (11-дезэтилиринотекан).



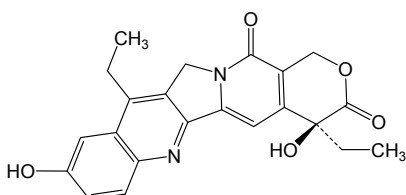
В. (4S)-4-Этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (9-гидроксикамптотецин).



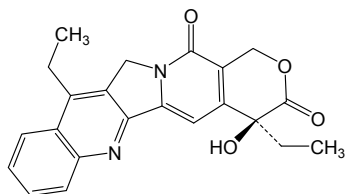
С. (4S)-4,8,11-Триэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил 1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (8-этилиринотекан).



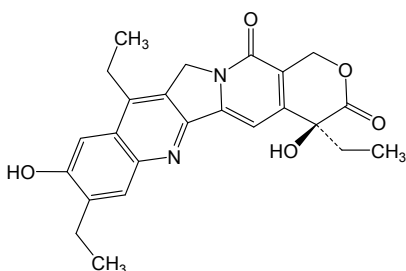
D. (4S)-4-Этил-4-гидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (камптотецин).



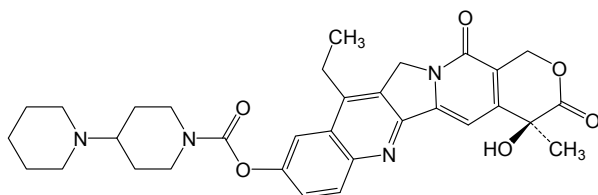
Е. (4S)-4,11-Диэтил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (11-этил-9-гидроксикамптотецин).



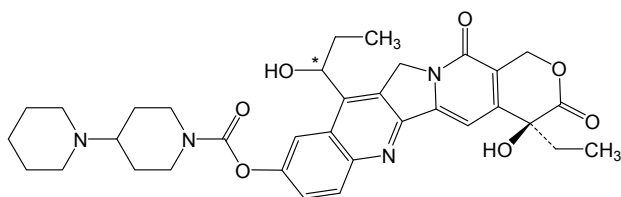
Ф. (4S)-4,11-Диэтил-4-гидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (11-этилкамптотецин).



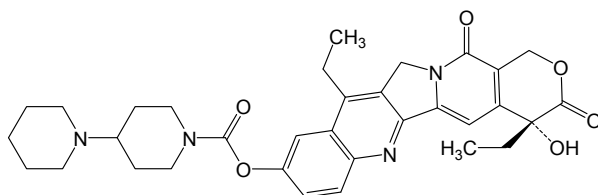
Г. (4S)-4,8,11-Триэтил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (8,11-диэтил-9-гидроксикамптотецин).



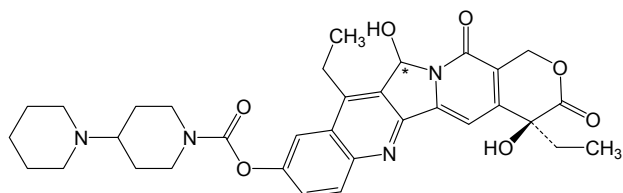
Н. (4S)-11-Этил-4-гидрокси-4-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (аналог 4-метириротекана).



К. (4S)-4-Этил-4-гидрокси-11-(1-гидроксипропил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат.



Л. (4R)-4,11-Диэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил 1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (иринотекана энантиомер).



М. (4S)-4,11-Диэтил-4,12-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил 1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (12-гидроксииринотекан).