

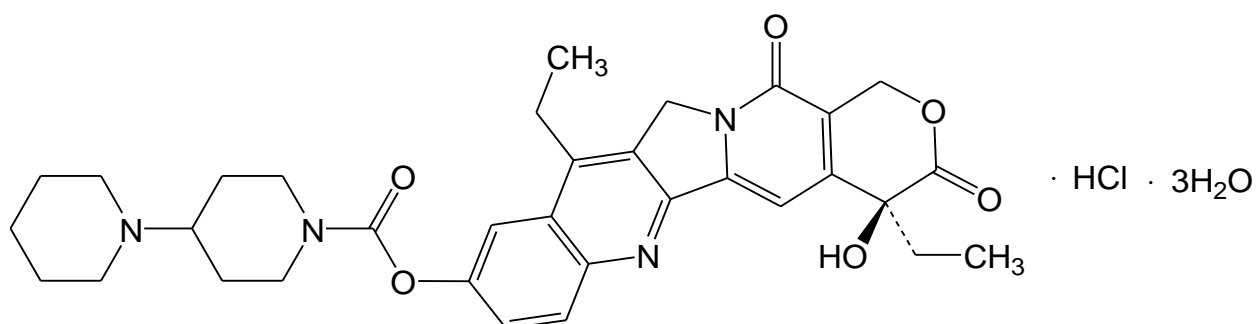
Данная частная фармакопейная статья разработана на основе монографии Европейской фармакопеи *Irinotecan hydrochloride trihydrate* (01/2017:2675).

XX/XXXX: 2675

ИРИНОТЕКАНА ГИДРОХЛОРИД ТРИГИДРАТ

Irinotecani hydrochloridum trihydricum

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE



C₃₃H₃₈N₄O₆·HCl·3H₂O
[136572-09-3]

M_r 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)

A. 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 *P* и выпаривают до сухих остатков, которые используют для получения новых спектров.

Иринотекана гидрохлорид тригидрат (XX/XXXX:2675)

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 *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 0,200 г испытуемого образца растворяют в воде *P*, нагревая 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 P – этанол безводный P (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 до объема 100,0 мл смесью растворителей. 1,0 мл полученного раствора доводят до объема 10,0 мл смесью растворителей.

Раствор сравнения (b). Содержимое контейнера с ФСО иринотекана для проверки пригодности хроматографической системы I (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 *P* (размер частиц 10 мкм);

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

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

– детектор: спектрофотометрический, длина волны 370 нм;

– объем вводимой пробы: 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: раствор сравнения (b).

– *разрешение*: не менее 1,5 между пиками примеси L и иринотекана.

Расчет:

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

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 P – метанол P – подвижная фаза А (25:25:50, об/об/об).

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

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

Раствор сравнения (с). 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 в 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 с введенными полярными группами, эндкепированным 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 рН 3,5 и разводят 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;
- детектор: спектрофотометрический, 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:

- рассчитывают процентное содержание каждой примеси с учетом концентрации иринотекана в растворе сравнения (b);
- для расчета содержания примеси М умножают площадь соответствующего пика на поправочный коэффициент – 1,3.

Предельное содержание примесей:

- примеси С, Е, М: каждая не более 0,15 %;
- неспецифицированные примеси: каждая не более 0,10 %;
- 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.

#Элементные примеси. Элементные примеси, появление которых обусловлено процессом производства субстанции для фармацевтического использования (в том числе используемыми катализаторами, реактивами, оборудованием), должны контролироваться на основе принципов управления рисками с учетом их допустимого суточного воздействия (5.20).

#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 (а).

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

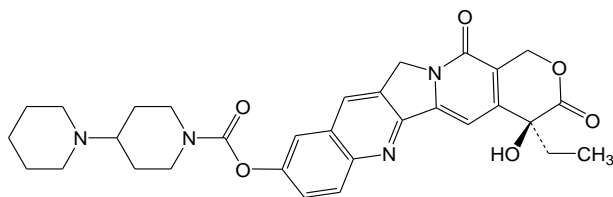
ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

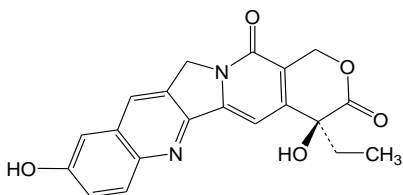
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: С, Е, L, М.

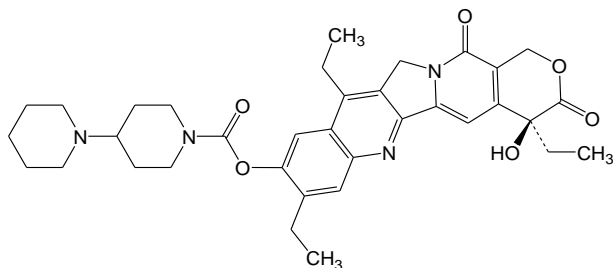
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной фармакопейной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей фармакопейной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



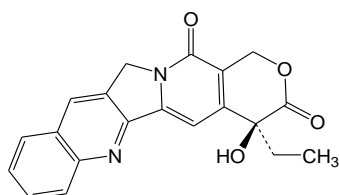
А. 4(*S*)-4-Этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (11-дезэтилиринотекан).



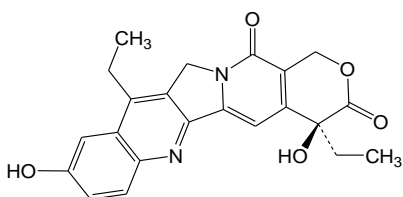
В. (4*S*)-4-Этил-4,9-дигидрокси-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион (9-гидроксикамптотecin).



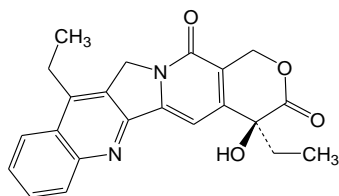
C. (4*S*)-4,8,11-Триэтил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил-1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (8-этилиринотекан).



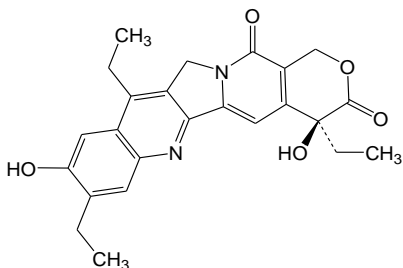
D. (4*S*)-4-Этил-4-гидрокси-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион (камптотецин).



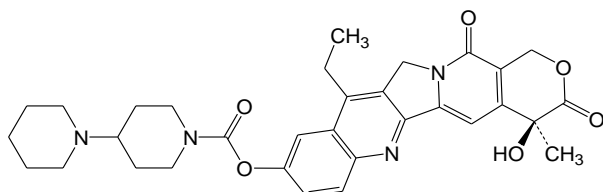
E. (4*S*)-4,11-Диэтил-4,9-дигидрокси-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион (11-этил-9-гидроксикамптотецин).



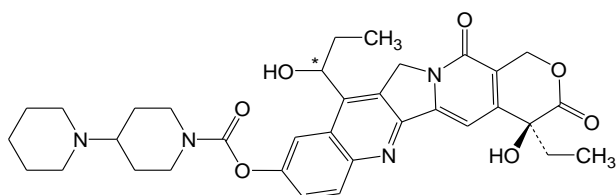
F. (4*S*)-4,11-Диэтил-4-гидрокси-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион (11-этилкамптотецин).



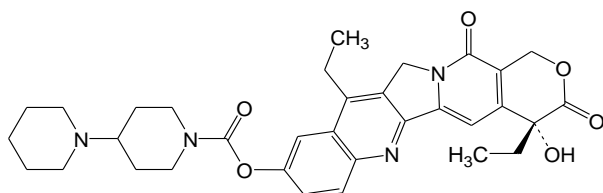
Г. (4*S*)-4,8,11-Триэтил-4,9-дигидрокси-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*,12*H*)-дион (8,11-диэтил-9-гидроксикамптотецин).



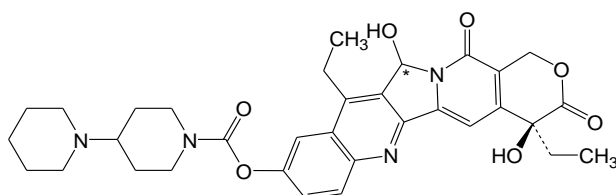
Н. (4*S*)-11-Этил-4-гидрокси-4-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил 1,4'-бипиперидин-1'-карбоксилат (аналог 4-метириротекана).



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



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



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