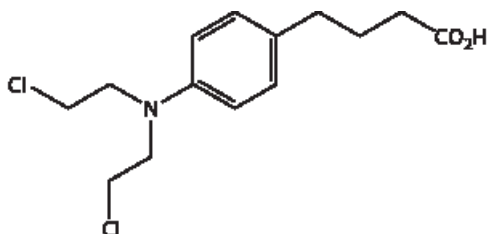


# ХЛОРАМБУЦИЛ

## Chlorambucilum

### CHLORAMBUCIL



$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$   
[305-03-3]

М.м. 304.2

4-[4-[Біс(2-хлоретил)аміно]феніл]бутанова кислота.

*Вміст:* не менше 98.5 % і не більше 101.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

### ВЛАСТИВОСТІ

**Опис.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

**Розчинність.** Практично нерозчинний у воді, легко розчинний в ацетоні й етанолі (96 %).

### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**А.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

*Відповідність:* спектр ФСЗ хлорамбуцилу.

### ВИПРОБУВАННЯ

**Домішка G.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Розчини стабільні протягом 8 год за кімнатної температури або 24 год за температури від 4 °С до 8 °С.*

*Випробовуваний розчин.* 10.0 мг субстанції розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 5 мг ФСЗ хлорамбуцилу, що містить домішку G, розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10.0 мл.

*Колонка:*

— *розмір:* 0.15 м × 3.9 мм;

— *нерухома фаза:* силікагель для хроматографії феніл-силільний Р (5 мкм).

*Рухома фаза:* метанол Р — розчин 1.0 % (об/об) трифтороцтової кислоти Р (50:50).

*Швидкість рухомої фази:* 1.8 мл/хв.

*Детектування:* спектрофотометрично за довжини хвилі 260 нм.

*Інжекція:* 10 мкл.

*Час хроматографування:* удвічі більший за час утримування хлорамбуцилу.

*Відносне утримування до хлорамбуцилу (час утримування хлорамбуцилу приблизно 11 хв):* домішки G — приблизно 1.2.

*Придатність хроматографічної системи:* розчин порівняння (б):

— *ступінь розділення:* не менше 1.5 між піками хлорамбуцилу і домішки G.

*Нормування:*

— *домішка G:* на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки G не має перевищувати площі піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.4 %).

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

*Розчини готують безпосередньо перед використанням і захищають від світла.*

*Розчинник:* розчин 10.3 г/л хлористоводневої кислоти Р — ацетонітрил для хроматографії Р (10:90).

*Випробовуваний розчин.* 25.0 мг субстанції розчиняють у розчиннику й доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.

*Розчин порівняння (а).* 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчинником до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 10.0 мл.

*Розчин порівняння (б).* 5 мг ФСЗ хлорамбуцилу для перевірки придатності хроматографічної системи (містить домішки В й Е) розчиняють у розчиннику й доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 20.0 мл.

*Колонка:*

— *розмір:* 0.25 м × 3.0 мм;

— *нерухома фаза:* силікагель для хроматографії октадецилсилільний, ендкепований Р (5 мкм).

*Рухома фаза:*

— *рухома фаза А:* розчин 1.9 г/л амонію ацетату Р, рН якого доведено до 3.9 оцтовою кислотою Р;

— *рухома фаза В:* ацетонітрил для хроматографії Р.

| Час (хв) | Рухома фаза А (% об/об) | Рухома фаза В (% об/об) |
|----------|-------------------------|-------------------------|
| 0–5      | 60                      | 40                      |
| 5–15     | 60 → 10                 | 40 → 90                 |
| 15–25    | 10                      | 90                      |

Швидкість рухомої фази: 0.8 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 260 нм.

Інжекція: 10 мкл.

Ідентифікація домішок: для ідентифікації піків домішок В й Е використовують хроматограму, що додається до ФСЗ хлорамбуцилу для перевірки придатності хроматографічної системи, і хроматограму розчину порівняння (b).

Відносне утримування до хлорамбуцилу (час утримування хлорамбуцилу приблизно 12 хв): домішки В — приблизно 0.5; домішки Е — приблизно 1.4.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

— ступінь розділення: не менше 5.0 між піками домішки В й хлорамбуцилу.

Нормування:

— домішка Е: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки Е не має бути більше за шість площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.6 %);

— домішка В: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки Е не має бути більше за чотири площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.4 %);

— неспецифіковані домішки: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої неспецифікованої домішки не має бути більше, ніж площа основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.10 %);

— сума: на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків усіх домішок не має бути більше за десять площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.0 %);

— не враховують: будь-який пік, площа якого не перевищує 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (0.05 %).

Вода (2.5.12). Не більше 0.5 %. Визначення проводять з 1.00 г субстанції.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

0.200 г субстанції розчиняють у 10 мл ацетону Р, додають 10 мл води Р і титрують 0.1 М розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор 0.1 мл фенолфталеїну розчину Р.

1.0 мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 30.42 мг  $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ .

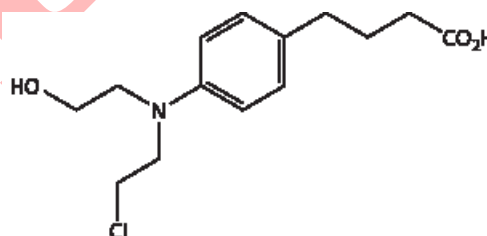
## ЗБЕРІГАННЯ

У захищеному від світла місці.

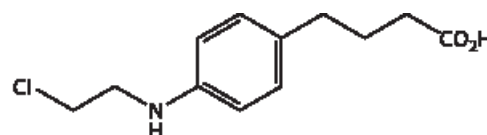
## ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: В, Е, G.

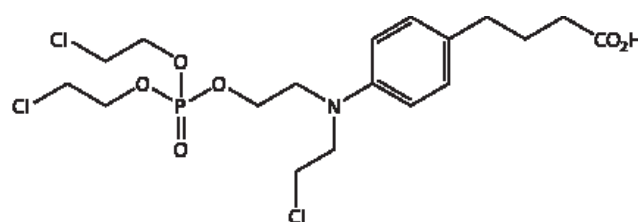
Інші домішки, що визначаються (ці домішки, якщо вони наявні в достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або статтею «Субстанції для фармацевтичного застосування». Тому немає потреби їх ідентифікувати для демонстрації відповідності вимогам. Див. також 5.10 «Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування»): А, С, D, F.



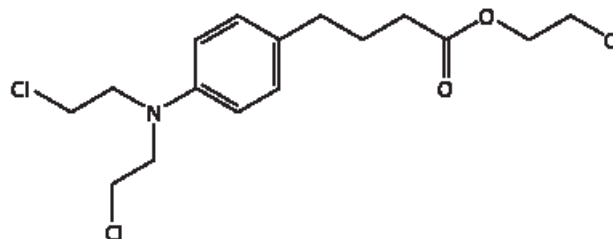
А. 4-[4-[(2-хлоретил)(2-гідроксіетил)аміно]феніл]бутанова кислота.



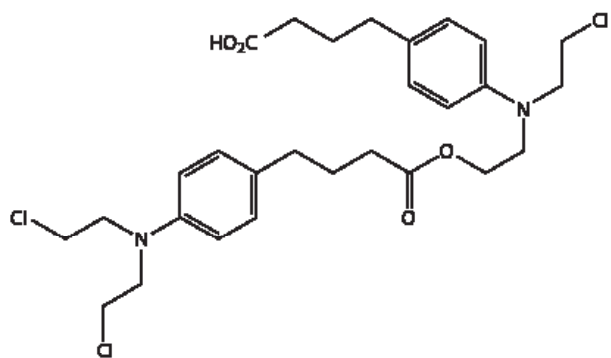
В. 4-[4-[(2-хлоретил)аміно]феніл]бутанова кислота.



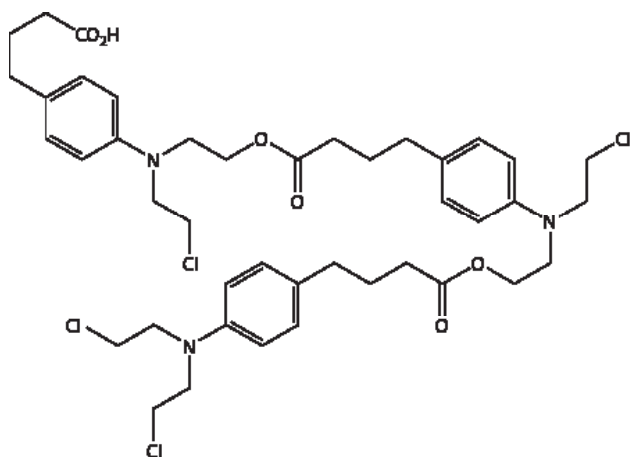
С. 4-[4-[[2-[[біс(2-хлоретокси)фосфорил]оксі]етил](2-хлоретил)аміно]феніл]бутанова кислота.



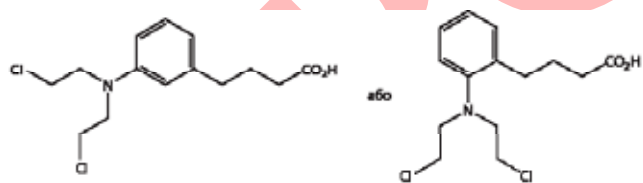
Д. 2-хлоретил 4-[4-[[біс(2-хлоретил)аміно]феніл]бутаноат,



**Е.** 4-[4-[[2-[[4-[4-[біс(хлоретил)аміно]феніл]-бутаноїл]оксіетил](2-хлоретил)аміно]феніл]бутанова кислота,



**Ф.** 4-[4-[[2-[[4-[4-[біс(2-хлоретил)аміно]феніл]-бутаноїл]оксіетил](2-хлоретил)аміно]-феніл] бутаноїл]оксіетил](2-хлоретил)аміно]феніл] бутанова кислота.



**Г.** 4-[2-біс(2-хлоретил)аміно]феніл]бутанова кислота або 4-[3-біс(2-хлоретил)аміно]феніл]бутанова кислота (метахлорамбуцил або ортохлорамбуцил).