МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙ

**Я**

**Доксорубицина гидрохлорид ФС**

**Доксорубицин**

**Doxorubicini hydrochloridum Взамен ФС 42-3369-97**

(8*S*,10*S*)-10-[(3-Амино-2,3,6-тридезокси-α-L-*ликсо*-гексопиранозил)окси]-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-диона гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C27H29NO11·HCl | М.м. 580,0  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % доксорубицина гидрохлорида C27H29NO11·HCl в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Кристаллический порошок от красного до красно-оранжевого цвета.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Растворим или умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в хлороформе.

**Подлинность**. *1.* *ИК-спектр*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения соответствует спектру стандартного образца доксорубицина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**рН**. От 3,8 до 6,5 (0,5 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор А*. Растворяют 2,88 г натрия лаурилсульфата растворяют в воде, прибавляют 1,34 мл концентрированной фосфорной кислоты и доводят объем раствора водой до 1,0 л.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – раствор А 1:1.

*Испытуемый раствор А*. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и 10 мг стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствор для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 5 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3,5-кратное от времени удерживания доксорубицина; |
| Время удерживания доксорубицина |  | около 8 мин. |

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение (R) между пиками доксорубицина и эпирубицина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

**\*\*Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза: 100 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь внутривенно. Срок наблюдения 10 суток.

**\*\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 2,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл, помещают 10,0 мл испытуемого раствора  А (раздел «Родственные примеси») и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца доксорубицина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание доксорубицина гидрохлорида C27H29NO11·HCl в субстанции в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (Х) рассчитывают по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙10∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙10∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика доксорубицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика доксорубицина на хроматограмме раствора стандартного образца доксорубицина гидрохлорида; |
|  | *а1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание доксорубицина гидрохлорида в стандартном образце доксорубицина гидрохлорида, %. |

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.