**Митоксантрона гидрохлорид ФС**

**Митоксантрон**

**Mitoxantroni hydrochloridum Вводится впервые**

1,4-Дигидрокси-5,8-бис({2-[(2-гидроксиэтил)амино]этил}амино)антрацен-9,10-диона дигидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C22H28N4O6·2HCl | М.м. 517,4 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % митоксантрона гидрохлорида C22H28N4O6·2HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Кристаллический порошок тёмно-синего цвета. \*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца митоксантрона гидрохлорида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика митоксантрона на хроматограмме раствора стандартного образца митоксантрона гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

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

**pH.** От 4,0 до 5,5 (0,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор натрия гептансульфоната.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 22,0 г натрия гептансульфоната, растворяют в 150 мл воды, прибавляют 32 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор натрия гептансульфоната—ацетонитрил—вода 25:250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего митоксантрона гидрохлорид и примесь А, растворяют в 1,0 мл ПФ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 1-амино-5,8-дигидрокси-4-({2-[(2-гидроксиэтил)амино]этил}амино)антрацен-9,10-дион, CAS 89991-52-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 3,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика митоксантрона. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Митоксантрон – 1; примесь А – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками митоксантрона и примеси А должно быть не менее 3,0;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) митоксантрона должен быть не более 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика митоксантрона должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 7,0 ЕЭ на 1 мг митоксантрона гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

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

*Раствор стандартного образца митоксантрона гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца митоксантрона гидрохлорида, растворяют в ПФ, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца митоксантрона гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца митоксантрона гидрохлорида:

– *коэффициент ёмкости (k),* рассчитанный по пику митоксантрона, должен быть не менее 3,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика митоксантрона должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание митоксантрона гидрохлорида C22H28N4O6·2HCl в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика митоксантрона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика митоксантрона на хроматограмме раствора стандартного образца митоксантрона гидрохлорида; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца митоксантрона гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание митоксантрона гидрохлорида в стандартном образце митоксантрона гидрохлорида, %. |

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.