МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Идарубицина гидрохлорид, ФС**

**раствор для внутривенного введения**

**Идарубицин, раствор**

**для внутривенного введения**

**Idarubicini hydrochloridi solutio pro**

**injectione intravenosa Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат идарубицина гидрохлорид, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества идарубицина гидрохлорида C26H27NO9$∙$HCl.

**Описание**. Прозрачная жидкость красно-оранжевого цвета.

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика идарубицина на хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида (раздел «Родственные примеси»).

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

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**рН.** От 2,5 до 4,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые.* В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 48:52. Доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,6±0,1.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают объём препарата, соответствующий около 1 мг идарубицина гидрохлорида, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца идарубицина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца идарубицина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В пробирку помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 20 мкл хлористоводородной кислоты концентрированной и нагревают в масляной бане при температуре 95 ºС в течение 8 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки (содержит 4-диметоксидаунорубицинон и идарубицин).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,7-кратное от времени удерживания пика идарубицина. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида.

*Относительное время удерживания соединений.* Идарубицин – 1 (около 15 мин); даунорубицина гидрохлорид – около 0,4; 4-диметоксидаунорубицинона – около 0,6; 13-диметилкеталь идарубицина гидрохлорида – около 0,8; 4-диметилдаунорубицина гидрохлорида – около 1,4; 7,9-дисахарид 4-диметоксидаунорубицина гидрохлорида – около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками 4-диметоксидаунорубицинона и идарубицина должно быть не менее 9,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида:

*- разрешение* *(RS)* между пиками идарубицина и 4- диметоксидаунорубицинона должно быть не менее 9,5;

*- фактор асимметрии* пика (*AS*) идарубцина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика идарубцина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику идарубицина, должна составлять не менее 1200 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в препарате вычисляют согласно методу нормирования:

- 4-диметоксидаунорубицинона – не более 1,0 %;

- любая идентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,5 %;

- сумма идентифицированных примесей – не более 2,5 %.

**Однородность дозирования**.Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 8,9 ЕЭ на 1 мг идарубицина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза: 15 мкг идарубицина гидрохлорида в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь внутривенно. Срок наблюдения –10 суток.

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

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 10 мг идарубицина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание идарубицина гидрохлорида C26H27NO9$∙$HClво флаконе в процентах (*Х*) от заявленного вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙10∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙2∙L∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика идарубицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика идарубицина на хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца идарубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное содержание идарубицина в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание идарубицина гидрохлорида в стандартном образце идарубицина гидрохлорида, %. |

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 ºС.