МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Идарубицина гидрохлорид, ФС**

**капсулы**

**Идарубицин, капсулы**

**Idarubicini hydrochloridum,**

**capsullae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат идарубицина гидрохлорид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

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

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

**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 «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях»)*.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 550 нм должен иметь максимумы при 252; 287 и 482 нм. В качестве раствора сравнения используют растворитель.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 5 мг идарубцина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях раздела «Количественное определение» со следующими уточнениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 100±2 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Раствор спирта 10 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 100 мл спирта 96 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещают одну капсулу, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости, разводят средой растворения до концентрации идарубцина гидрохлорида 0,005 мг/мл.

*Раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца идарубцина гидрохлорида, растворяют в растворе спирта 10 % и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Количество идарубицина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙1000∙F∙P}{S\_{0}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙10∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика идарубицина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика идарубицина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание идарубицина гидрохлорида в стандартном образце идарубицина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество идарубицина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) идарубицина гидрохлорида C26H27NO9$∙$HCl.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Количественное определение» со следующими уточнениями.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси 4-диметоксидаунорубицинона используется хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в препарате и их сумму в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей*

*-*4-диметоксидаунорубицинон – не более 0,5 %;

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

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %

- сумма примесей – не более 2,0 %.

**Вода.** Не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил—метанол—фосфорная кислота концентрированная 480:350:170:2.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1 г натрия лаурилсульфата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 2 М до 3,6±0,1.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 50 мг идарубицина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 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 10 мг 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 полученный раствор и доводят объём раствора растворителем до метки (Раствор содержит смесь 4-диметоксидаунорубицинона и идарубицина).

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 35 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации примесей используют хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида.

*Относительное время удерживания соединений.* Идарубицин – 1 (около 12 мин); 4-диметоксидаунорубицинон – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками 4-диметоксидаунорубицинона и идарубицина должно быть не менее 7,7;

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

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику идарубцина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика идарубицина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика идарубицина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца идарубцина гидрохлорид, мг; |
|  | *P* | − | содержание идарубицина гидрохлорида в стандартном образце идарубцина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество идарубицина гидрохлорида в одной капсуле, мг. |

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