МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Идарубицина гидрохлорид, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для внутривенного введения**

**Идарубицин, лиофилизат**

**для приготовления раствора**

**для внутривенного введения**

**Idarubicini hydrochloridum,**

**lyophilisate pro praeparatione solution**

**ad intravenosa Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат идарубицина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества идарубицина гидрохлорида C26H27NO9$∙$HCl.

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

**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.* Восстановленный раствор препарата, приготовленный согласно инструкции по применению, должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Время растворения.** Не более 60 с. (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Опалесценция восстановленного раствора не должна превышать эталон сравнения I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**рН.** От 4,5 до 6,5 (0,1 % восстановленный раствор, приготовленный согласно инструкции по применению, 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 43:57. 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 25 мл помещают точную навеску лиофилизата, соответствующую около 5 мг идарубицина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же 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 этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг 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 8мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки (Раствор содержит смесь 4-диметоксидаунорубицинона и идарубицина).

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 46 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 60 °С; |
| Температура автосэмплера |  | 5 ºС; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей используют хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографичеккой системы и раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида.

*Относительное время удерживания соединений.* Идарубицин – 1 (около 18 мин); даунорубицина гидрохлорид – около 0,33; 4-диметоксидаунорубицинона – около 0,44; 13-диметилкеталь идарубицина гидрохлорида – около 0,83; 4-диметилдаунорубицина гидрохлорида – около 1,28; 7,9-дисахарид 4-диметоксидаунорубицина гидрохлорида – около 2,95.

*Пригодность хроматографической системы.*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* идарубицина должен быть не менее 0,80 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 1200 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей*

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

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

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

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

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**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 % для инъекций на мышь внутривенно. Срок наблюдения –10 суток.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл количественно переносят с помощью растворителя содержимое 10 флаконов препарата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Далее готовят раствор препарата с ожидаемой концентрацией 0,2 мг/мл в растворителе.

Хроматографируют раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика идарубицина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика идарубицина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца идарубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *L* | – | заявленное содержание идарубицина гидрохлорида в одном флаконе, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание идарубицина гидрохлорида в стандартном образце идарубицина гидрохлорида, %. |

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