МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доксорубицина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций** |  | **ФС** |
| **Доксорубицин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций** |  |  |
| **Doxorubicinum, lyophilisate pro praeparatione solution pro injectionibus** |  | **Взамен ФС 42-3374-97; ВФС 42-3124-98** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на доксорубицина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. 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 доксорубицина гидрохлорида C27H29NO11$∙$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 доксорубицина на хроматограмме раствора стандартного образца доксорубицина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС«Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области»)*.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца доксорубицина гидрохлорида в области от 220 до 550 нм должны иметь максимумы, минимумы и плечи при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую около 2 мг доксорубицина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор стандартного образца доксорубицина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*3. Качественная реакция.* Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Время растворения.** Не более 5 мин (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.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**рН.** От 4,0 до 6,5 (раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», 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 используют свежеприготовленными.

*Натрия лаурилсульфата раствор.* Растворяют 2,88 г натрия лаурилсульфата и 2,25 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в 900 мл воды, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Натрия лаурилсульфата раствор—ацетонитрил 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску лиофилизата, соответствующую около 10 мг доксорубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца доксорубицина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, около 10 мг (точная навеска) стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* В химическом стакане вместимостью 100 мл растворяют 10 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида в 5 мл воды и 5 мл фосфорной кислоты концентрированной и выдерживают в течение 30 мин. Доводят рН раствора натрия гидроксида раствором разведённым 8,5 % до рН 2,6 и прибавляют 15 мл ацетонитрила и 10 мл метанола.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и доводят раствор ПФ до метки.

Примечание.

Примесь D (доксорубицин агликон): (8*S*,10*S*)-6,8,10,11-тетрагидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион, CAS 24385-10-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика доксорубицина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора сравнения Б используется для идентификации пика примеси D.

*Относительное время удерживания соединений.* Доксорубицин – 1 (около 8 мин); примесь D (доксорубицин агликон) – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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:

- площадь пика доксорубицина агликона не должна превышать площадь пика доксорубицина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырехкратную площадь пика доксорубицина на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %).

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

**Вода.** Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**Однородность дозирования**.Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» (способ 2) методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Содержимое каждого из 10 флаконов доксорубицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости, полученный раствор дополнительно разводят ПФ до концентрации около 0,1 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание доксорубицина гидрохлорида C27H29NO11$∙$HCl во флаконе в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙100}{S\_{0}∙L∙200}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙L∙2},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика доксорубицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика доксорубицина на хроматограмме стандартного раствора доксорубицина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание доксорубицина гидрохлорида в стандартном образце доксорубицина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание доксорубицина гидрохлорида в одном флаконе, мг. |

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 100 мкг доксорубицина гидрохлорида в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 10 суток.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,6 ЕЭ на 1 мг доксорубицина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл количественно переносят с помощью ПФ содержимое 10 флаконов препарата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. При необходимости, полученный раствор дополнительно разводят ПФ до концентрации около 0,1 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца доксорубицина гидрохлорида:

*- фактор асимметрии (AS)* пика доксорубицина должен быть не более 1,5;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)* рассчитанная по пику доксорубицина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание доксорубицина гидрохлорида C27H29NO11$∙$HCl во флаконе в процентах (*Х*) от заявленного вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙F}{S\_{0}∙L∙10∙200}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙L∙20},$$

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

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