**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Идарубицина гидрохлорид ФС**

**Идарубицин**

**Idarubicini hydrochloridum Вводится впервые**

(7*S*,9*S*)-7-[(3-Амино-2,3,6-тридезокси-α-L-*ликсо*-гексопиранозил)окси]-9-ацетил-6,9,11-тригидрокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-диона гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C26H27NO9·HCl | М.м. 534,00  |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 103,0 % идарубицина гидрохлорида C26H27NO9·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Кристаллический или аморфный порошок красно-оранжевого цвета.

**Растворимость**. Умеренно растворим в метаноле, мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне и эфире.

**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 идарубицина гидрохлорида.

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

**Прозрачность раствора.** Раствор 10 мг субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**рН**. От 5,0 до 6,5 (0,5 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил—метанол—фосфорная кислота концентрированная 540:290:170:2. Доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 2 М до 3,60±0,05.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг идарубицина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объем раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг стандартного образца идарубицина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности 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 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки (Раствор содержит смесь 4-диметоксидаунорубицинона и идарубицина).

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 60 °С; |
| Температура образца |  | 2 ºС; |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания пика идарубицина. |

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

На хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида:

*- коэффициент ёмкости k´* пика идарубицина должен быть не менее 10 и не более 20;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* идарубицина должен быть не менее 0,85 и не более 1,2;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику идарубцина, должна составлять не менее 3000 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:*

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

**Вода**. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза: 15 мкг субстанции в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % для инъекций на мышь внутривенно. Срок наблюдения –10 суток.

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

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца идарубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание идарубицина гидрохлорида C26H27NO9·HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) рассчитывают по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика идарубицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика идарубицина на хроматограмме раствора стандартного образца идарубицина гидрохлорида; |
|  | *а1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца идарубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание идарубицина гидрохлорида в стандартном образце идарубицина гидрохлорида, %. |

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.