**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Даунорубицина гидрохлорид ФС**

**Даунорубицин**

**Daunorubicini hydrochloridum Взамен ФС 42-2612-97**

(8*S*,10*S*)-10-[(3-Амино-2,3,6-тридезокси-α-L-*ликсо*-гексопиранозил)окси]-8-ацетил-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-диона гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C27H29NO10·HCl | М.м. 564,0  |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % даунорубицина гидрохлорида C27H29NO10·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Кристаллический или аморфный порошок от красного до красно-оранжевого цвета.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

**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 даунорубицина гидрохлорида.

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

**Прозрачность раствора.** Раствор 20 мг субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**рН**. От 4,5 до 6,5 (0,5 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор А*. Растворяют 2,88 г натрия лаурилсульфата в воде, прибавляют 2,25 г фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 1:1.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг стандартного образца даунорубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг стандартного образца даунорубицинона (примесь А) и около 5 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида (примесь D, CAS 25316-40-9), растворяют в ПФ 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 ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и 10 мг стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б) и доводят объём ПФ до метки.

Примечание

Примесь А (даунорубицинон): (8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,10,11-тетрагидрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион, CAS 21794-55-8.

Примесь В: (8*S*,10*S*)-10-[(3-Амино-2,3,6-тридезокси-α-L-*ликсо*-гексопиранозил)окси]-6,8,11-тригидрокси-8-[(1*RS*)-1-гидроксиэтил]-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион, CAS 28008-55-1.

Примесь D (доксорубицин): (8*S*,10*S*)-10-[(3-Амино-2,3,6-тридезокси-α-L-*ликсо*-гексопиранозил)окси]-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион, CAS 23214-92-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 5 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания пика даунорубицина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Даунорубицин – 1 (около 15 мин); примесь А – около 0,4; примесь D – около 0,5; эпирубицин – около 0,6; примесь В – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками доксорубцина и эпирубицина должно быть не менее 2,0.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика даунорубицинона на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика доксорубицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б) (не более 1,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б) (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б) (не более 2,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 3,0 % (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: 0,2 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь внутривенно. Срок наблюдения 14 суток.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,3 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Испытание на депрессорные вещества.** Субстанция не должна обладать депрессорным действием (ОФС «Испытание на депрессорные вещества»). Тест-доза – 1,5 мг субстанции в 0,2 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на 1 кг массы животного.

**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 даунорубицина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

Содержание даунорубицина гидрохлорида C27H29NO10·HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (Х) рассчитывают по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

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

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

\*Приводится для информации.