МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Эпирубицина гидрохлорид ФС**

**концентрат для приготовления**

**раствора для инъекций**

**Эпирубицин, концентрат для**

**приготовления раствора для инъекций**

**Epirubicini hydrochloridum,**

**intendi pro praeparatione**

**solutio injectionibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эпирубицина гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества эпирубицина гидрохлорида C27H29NO11$∙$HCl.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания эпирубицина на хроматограмме раствора стандартного образца эпирубицина (раздел «Родственные примеси»).

2. *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения 0,001 % раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца эпирубицина и иметь максимумы при 233 нм, 253 нм и 292 нм.

Объём препарата, соответствующий около 10,0 мг эпирубицина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**pH**. От 2,5 до 4,0 (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.* В мерной колбе вместимостью 1 л растворяют 3,7 г натрия лаурилсульфата в 900 мл воды, прибавляют 28 мл фосфорной кислоты раствора 2 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—натрия лаурилсульфата раствор 17:29:54.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий около 10 мг эпирубицина и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца эпирубицина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, 10 мг стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, 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 идентификации пика примеси А.* В химическом стакане растворяют 10,0 мг стандартного образца доксорубицина гидрохлорида в 5 мл воды и 5 мл фосфорной кислоты концентрированной и выдерживают в течение 30 мин. Доводят рН натрия гидроксида раствором разведённым 8,5 % до рН 2,6 и прибавляют 15 мл ацетонитрила и 10 мл метанола.

Примечание.

Примесь А: (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;

Примесь В: (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 С: (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 × 4,6 мм, силикагель триметилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 2,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствор сравнения, испытуемый раствор, раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора для идентификации пика примеси А используется для идентификации пика примеси доксорубицина агликона. Для идентификации пика примеси С используется хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Эпирубицин – 1 (около 9,5 мин); примесь А – около 0,3, примесь В – около 0,4, примесь С – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками доксорубицина и эпирубицина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) эпирубицина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика эпирубицина должно быть не более 2 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эпирубицина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания площадь пика примеси A умножается на 0,7.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более двукратной площади пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 2 %);

- площадь пика примеси С должна быть не более площади пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси должна быть не более 0,5 площади пика основного вещества на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более четырёхкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4 %);

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади пика эпирубицина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,1 мг эпирубицина гидрохлорида в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 10 суток.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,8 ЕЭ в 1 мл раствора эпирубицина 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.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца эпирубицина гидрохлорида.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика эпирубицина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика эпирубицина на хроматограмме раствора стандартного образца эпирубицина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание эпирубицина гидрохлорида в стандартном образце эпирубицина гидрохлорида, %; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное содержание эпирубицина гидрохлорида, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре 2-8 ºС.