МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Даунорубицина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0404** |
| **Даунорубицин** |  |  |
| **Daunorubicini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС 42-2612-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C27H29NO10·HCl | М.м. 563,98 |
| [23541-50-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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.

Субстанция представляет собой смесь компонентов, продуцируемых определёнными штаммами *Streptomyces coeruleorubidus* или *Streptomyces peucetius*, или получаемых другим путём.

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.

СВОЙСТВА

**Описание**. Оранжево-красный кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца даунорубицина гидрохлорида.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

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

**рН раствора**. 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 500:500.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца даунорубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ 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 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца даунорубицинона и 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида [25316-40-9], растворяют в ПФ и доводят объём 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 разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и 10 мг фармакопейного стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём 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 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора 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 [21794-55-8].

Примесь В (даунорубицинол): (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 [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 [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; |
| Объём 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, раствор стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б), 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 чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика даунорубцина должно быть не менее 10.

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

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца даунорубицинона, мг; |
|  | *P* | – | содержание даунорубицинона в фармакопейном стандартном образце даунорубицинона, %. |

Содержание примеси D в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·1∙543,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10∙580,0},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси D на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси D на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание доксорубицина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце доксорубицина гидрохлорида, %. |
|  | *580,0* | – | молекулярная масса доксорубицина гидрохлорида; |
|  | *543,5* | – | молекулярная масса доксорубицина. |

Содержание примеси B в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙200},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси B на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика даунорубицина на хроматограмме раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б);  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца даунорубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание даунорубицина в фармакопейном стандартном образце даунорубицина гидрохлорида, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙200},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика даунорубицина на хроматограмме раствора стандартного образца даунорубицина гидрохлорида (Б);  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца даунорубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание даунорубицина в фармакопейном стандартном образце даунорубицина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A и D – не более 0,5 % каждая;

- примесь B – не более 1,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – 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 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 даунорубицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 14 суток.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,55 ЕЭ на 1 мг даунорубицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Депрессорные вещества.** Субстанция не должна обладать депрессорным действием (ОФС «Испытание на депрессорные вещества»). Тест-доза – 1,5 мг даунорубицина 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:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)},$$

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.