МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доксорубицина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0417** |
| **Доксорубицин** |  |  |
| **Doxorubicini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС 42-3369-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C27H29NO11·HCl | М.м. 580,0 |
| [25316-40-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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-диона гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % доксорубицина гидрохлорида C27H29NO11·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. От красного до красно-оранжевого цвета кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Растворим или умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в хлороформе.

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 соответствует спектру фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию 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»).

**pH раствора.** От 3,8 до 6,5 (0,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие доксорубицина гидрохлорид и эпирубицина гидрохлорид используют свежеприготовленными.

*Раствор натрия лаурилсульфата*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,88 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде, прибавляют 1,34 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор натрия лаурилсульфата 500:500.

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

*Испытуемый раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл, помещают 10,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и 10 мг фармакопейного стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* 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 для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца доксорубицина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А (даунорубицин): (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-дион [20830-81-3].

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

*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 | 3,5-кратное от времени удерживания пика доксорубицина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Доксорубицин – 1 (около 8 мин); примесь D – около 0,5; эпирубицин – около 1,3; примесь А – около – 1,8.

*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 (RS)* между пиками доксорубицина и эпирубицина должно быть не менее 2,0.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание доксорубицина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце доксорубцина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- каждая из примесей – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 2) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

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

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,1 мг доксорубицина 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 (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 доксорубицина гидрохлорида и испытуемый раствор Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца доксорубцина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* доксорубцина должен быть не более 2,0;

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

Содержание доксорубицина гидрохлорида C27H29NO11·HCl в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество рассчитывают по формуле:

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.