МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эпирубицина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0689** |
| **Эпирубицин** |  |  |
| **Epirubicini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C27H29NO11·HCl | М.м. 579,98 |
| [56390-09-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Полусинтетический продукт из продукта ферментации. Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % эпирубицина гидрохлорида C27H29NO11·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Оранжево-красный порошок.

**Растворимость**. Растворим в воде и метаноле, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца эпирубицина гидрохлорида.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 50 мг субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**pH раствора**. От 4,0 до 5,5 (0,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы после приготовления оставляют на 3 ч до начала испытания.

*Раствор натрия лаурилсульфата.* Растворяют 3,7 г натрия лаурилсульфата в 950 мл воды, прибавляют 28 мл фосфорной кислоты разведённой и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—ацетонитрил—раствор натрия лаурилсульфата 170:290:540.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, 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 100 мл помещают 10,0 мг фармакопейного стандартного образца эпирубицина гидрохлорида и 10,0 мг фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида (примесь C), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации примеси A*. Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца доксорубицина гидрохлорида в смеси 5,0 мл воды и 5,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и оставляют стоять в течение 30 мин. Доводят значение рН раствора до 2,6 с помощью натрия гидроксида раствора 2 М, прибавляют 15 мл ацетонитрила и 10 мл метанола.

Примечание

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

Примесь C (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 × 4,6 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 пика. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для идентификации примеси A, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Эпирубицин – 1 (около 10 мин); примесь A – около 0,3; примесь C – около 0,8.

*Идентификация примесей*. Для идентификации примеси А используют хроматограмму раствора для идентификации примеси A (второй по площади пик). Для идентификации примеси С используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

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

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания площади пика примеси A умножают на поправочный коэффициент 0,7.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A и C не должна превышать площадь пика эпирубицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать половины площади пика эпирубицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика эпирубицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

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

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

**Остаточные органические растворители**. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,1 мг эпирубицина гидрохлорида в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 10 сут.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,7 ЕЭ/мг (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Стерильная субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

**Микробиологическая чистота**. Нестерильная субстанция должна соответствовать ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Раствор стандартного образца эпирубицина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца эпирубицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца эпирубицина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Стерильную субстанцию хранить в стерильной упаковке, защищённой от вскрытия.