**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **ДАУНОРУБИЦИНА ГИДРОХЛОРИД** |
| *Daunorubicini hydrochloridum* |
| Daunorubicin hydrochloride |
|  |
| C27H29NO10·HCl |  |
| [23541-50-6] | *M*r 564,0 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-10-[(3-амино-2,3,6-тридезокси-α-L-*ликсо*-гексопиранозил)окси]-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.

*Содержание:* не менее 95,0 % и не более 102,0 % даунорубицина гидрохлорида C27H29NO10·HCl в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

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

Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А*.* **ИК-спектрометрия** *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *даунорубицина гидрохлорида.*

*Требование*: инфракрасный спектр испытуемого образца должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца *даунорубицина гидрохлорида*.

Б. Жидкостная хроматография *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*. Используют хроматограммы, полученные в испытании «Количественное определение».

*Требование*: На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно совпадать со временем удерживания основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в).

В*.*10 мг испытуемого образца растворяют в 0,5 мл *азотной кислоты концентрированной*, прибавляют 0,5 мл *воды* и нагревают над пламенем в течение 2 мин. Выдерживают до охлаждения и прибавляют 0,5 мл *серебра нитрата раствора 4,25 %*. Образуется белый осадок.

ИСПЫТАНИЯ

**рН** *(ОФС «Ионометрия», метод 3).* От 4,5 до 6,5.

0,05 г испытуемого образца растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

**Родственные примеси.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)*.

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

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

*Испытуемый раствор*. 50,0 мг испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до 200,0 мл.

*Раствор сравнения (б)*. Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца *даунорубицина* для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, B и D, растворяют в 1 мл подвижной фазы.

*Раствор сравнения (в)*. 50,0 мг фармакопейного стандартного образца *даунорубицина гидрохлорида* растворяют в подвижной фазе и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Примечание

Примесь A (агликон даунорубицина, даунорубицинон): (8*S*,10*S*)-8-ацетил-6,8,10,11-тетрагидрокси-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион.

Примесь B ((13*RS*)-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.

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.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,0 мм; заполненная *силикагелем октадецилсилильным для* *хроматографии, деактивированным по отношению к основаниям, эндкепированным,* с размером частиц 5 мкм;

- *температура колонки:* 25 °С;

- *подвижная фаза:* *ацетонитрил –* *раствор А* (43:57 *об/об/об*);

- *скорость подвижной фазы:* 1,0 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический, длина волны 254 нм;

- *вводимый объём пробы:* по 5 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б);

- *время хроматографирования:* должно в 2,5 раза превышать время удерживания даунорубицина.

*Идентификация примесей:* используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *даунорубицина для проверки пригодности системы,* и хроматограмму раствора сравнения (б) для идентификации пиков примесей A, B и D.

*Относительное время удерживания* (время удерживания даунорубицина – около 27 мин): примесь А – около 0,3; примесь D – около 0,5; примесь B – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (б)):

- *разрешение (RS):* не менее 2,5 между пиками примесей D и B.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{1}∙50∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙200} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика даунорубицина на хроматограмме раствора сравнения (а); |
|  | *a*1 | – | навеска испытуемого образца, мг. |

*Пределы содержания примесей:*

- *примесь B:* не более 1,0 %;

- *примеси A, D:* не более 0,5 % каждая;

- *любая другая примесь:* не более 0,5 % каждая;

- *сумма примесей (кроме примесей A, B и D):* не более 1,5 %;

- *неучитываемый предел: 0,05* %.

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»).*

**Бутанол** *(ОФС «Остаточные органические растворители», система Б).* Не более 1,0 %*.*

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1).* Не более 3,0 %.

Определение проводят с использованием 0,100 г испытуемого образца.

**Микробиологическая чистота**. Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

Испытание проводят для нестерильных субстанций.

**Стерильность** *(ОФС «Стерильность»).* Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на стерильность.

Испытание проводят для стерильных субстанций.

**Бактериальные эндотоксины** *(ОФС «Бактериальные эндотоксины»)*. Менее 4,3 МЕ. Испытание проводят в случае, если субстанция предназначена для использования в производстве лекарственных препаратов для парентерального применения, без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»)* в условиях, описанных в испытании «Родственные примеси», со следующими изменениями.

Хроматографируют по 5 мкл раствора сравнения (в) и испытуемого раствора.

Содержание даунорубицина гидрохлорида C27H29NO10·HCl в субстанции в пересчёте на безводное вещество в процентах (*Х*) рассчитывают по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

Если фармацевтическая субстанция является стерильной, упаковка также должна быть стерильной и с контролем первого вскрытия.