

1 **DOXORUBICINA,**
2 **CLORHIDRATO DE**
3 **SOLUCIÓN INYECTABLE**

4 **Definición** - El Clorhidrato de Doxorubicina
5 Solución Inyectable es una solución estéril con o
6 sin excipientes. Debe contener no menos de 92,5
7 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la
8 cantidad declarada de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ y debe
9 cumplir con las siguientes especificaciones.

10 **Caracteres generales** - Solución rojiza.

11 *Esta monografía no aplica para formulaciones*
12 *en las que el Clorhidrato de Doxorubicina está*
13 *presente como formulación liposomal.*

14 **CONSERVACIÓN**

15 En envases inactínicos de vidrio tipo I
16 monodosis o multidosis, en heladera.

17 **Sustancia de referencia** - Clorhidrato de
18 Doxorubicina SR-FA.

19 **ENSAYOS**

20 **Identificación**

21 **A** - Diluir el Clorhidrato de Doxorubicina
22 Solución Inyectable con suficiente cantidad de
23 etanol para obtener una solución de clorhidrato de
24 doxorubicina al 0,001 %. El espectro de absorción
25 de la solución obtenida, en el rango de 220 a 550
26 nm (ver 470. *Espectrofotometría ultravioleta y*
27 *visible*), debe exhibir máximos a 234, 252, 288 y
28 495 nm.

29 **B** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
30 *Valoración*. El tiempo de retención del pico
31 principal en el cromatograma obtenido a partir de la
32 *Preparación muestra* se debe corresponder con el
33 de la *Preparación estándar*.

34 **Determinación del pH** <250>

35 Entre 4,5 y 6,5.

36 **Determinación del contenido extraíble del**
37 **envase** <210>

38 Debe cumplir con los requisitos.

39 **Ensayo de endotoxinas bacterianas** <330>

40 No debe contener más de 2,2 Unidades de
41 endotoxina por mg de clorhidrato de doxorubicina,
42 empleando una solución de aproximadamente 1,1
43 mg por mL de clorhidrato de doxorubicina,
44 preparada diluyendo una porción de Clorhidrato de
45 Doxorubicina Solución Inyectable.

46 **Ensayos de esterilidad** <370>

47 Debe cumplir con los requisitos.

48 **Partículas en inyectables** <650>

49 Debe cumplir con los requisitos.

50 **Sustancias relacionadas** - [NOTA: preparar las

51 soluciones inmediatamente antes de su uso.
52 Proteger las soluciones de la luz].

53 *Sistema cromatográfico, Fase móvil,*
54 *Solución de resolución y Aptitud del sistema* –
55 Proceder según se indica en *Valoración*.

56 *Solución estándar (generación de impureza*
57 *D)* - Pesar exactamente alrededor 10 mg de
58 Doxorubicina Clorhidrato SR-FA, disolver
59 con 5 mL de agua y 5 mL de ácido
60 ortofosfórico y dejar actuar 30 minutos.
61 Ajustar pH a 2,6 con una solución de hidróxido
62 de sodio 8 % p/v, agregar 15 mL de
63 acetonitrilo y 10 mL de metanol y mezclar.

64 *Solución muestra* – Transferir un volumen
65 de Clorhidrato de Doxorubicina Solución
66 Inyectable equivalente a 100 mg de clorhidrato
67 de doxorubicina, a un matraz aforado de 100
68 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y
69 mezclar.

70 *Solución muestra diluida A* – Transferir 1
71 mL de la *Solución muestra* a un matraz aforado
72 de 100 mL, disolver con *Fase móvil*, completar
73 a volumen con el mismo solvente y mezclar.

74 *Solución muestra diluida B* - Diluir 1 mL
75 de la *Solución muestra diluida A* a 10 mL.

76 *Procedimiento* – Inyectar por separado en
77 el cromatógrafo volúmenes iguales
78 (aproximadamente 10 μ L) de la *Solución*
79 *estándar*, la *Solución muestra* y las *Soluciones*
80 *muestra diluidas A* y *B*. Registrar los
81 cromatogramas y medir las respuestas de todos
82 los picos. Cromatografiar la *Solución muestra*
83 durante al menos 3,5 veces el tiempo de
84 retención del pico principal: el tiempo de
85 retención relativo de (8S,10S)-6,8,10,11-
86 tetrahidroxi- 8-(hidroxiacetil) -1-metoxi-
87 7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona

88 (impureza D: doxorubicina aglicona,
89 doxorubicinona) (tiempo de retención
90 aproximado de 8 minutos) es de 0,4. En el
91 cromatograma obtenido a partir de la *Solución*
92 *muestra*, identificar el pico correspondiente a
93 la impureza D empleando la *Solución estándar*.
94 La respuesta del pico correspondiente a la
95 impureza D no debe ser mayor a tres veces la
96 respuesta del pico principal en el
97 cromatograma obtenido con la *Solución*
98 *muestra A* (3,0%). La respuesta de ningún
99 pico secundario debe ser mayor a 1,5 veces la
100 respuesta del pico principal en el
101 cromatograma obtenido con la *Solución*
102 *muestra A* (1,5%). La suma de las respuestas
103 de todos los picos secundarios no debe ser
104 mayor a cinco veces la respuesta del pico
105 principal en el cromatograma obtenido con la
106 *Solución muestra A* (5,0%). Ignorar cualquier
107 pico con una respuesta menor a la respuesta del
108 pico principal obtenido con la *Solución*
109 *muestra B* (0,1%).

110

VALORACIÓN

111 [NOTA: preparar las soluciones
112 inmediatamente antes de su uso. Proteger las
113 soluciones de la luz].

114 *Sistema cromatográfico, Fase Móvil, Solución*
115 *de resolución, Preparación estándar y Aptitud del*
116 *sistema* – Proceder según se indica en *Valoración*
117 *en Clorhidrato de Doxorubicina.*

118 *Preparación muestra* - Transferir el contenido
119 de no menos de diez envases de Clorhidrato de
120 Doxorubicina Solución Inyectable a un recipiente
121 apropiado y mezclar. Transferir un volumen
122 equivalente a 50 mg de clorhidrato de
123 doxorubicina, a un matraz aforado de 50 mL,
124 diluir con *Fase móvil*, completar a volumen con el
125 mismo solvente y mezclar. Transferir 10,0 mL de
126 esta solución a un matraz aforado de 100 mL,
127 completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

128 *Procedimiento* – Inyectar por separado en el
129 cromatógrafo volúmenes iguales
130 (aproximadamente 10 µL) de la *Preparación*
131 *muestra* y la *Preparación estándar*, registrar los
132 cromatogramas y medir las respuestas de los picos
133 principales. Calcular la cantidad de $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot$
134 HCl en Clorhidrato de Doxorubicina Solución
135 Inyectable, de acuerdo a la cantidad declarada.

136

137

138