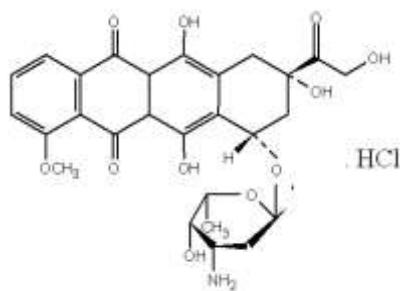


1 **DOXORUBICINA,**  
2 **CLORHIDRATO DE**



3  
4

5  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$  PM: 579,98  
6 25316-40-9

7 **Definición** - Clorhidrato de  
8 Doxorubicina es Clorhidrato de (8S-  
9 *cis*)-10-[(3-amino-2,3,6- trideoxi- $\alpha$ -  
10 *L*-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10  
11 tetrahidro -6,8,11-trihidroxi- 8-  
12 (hidroxiacetil)- 1-metoxi-5,12-  
13 naftacenodiona. Debe contener no  
14 menos de 98,0 por ciento y no más  
15 de 102,0 por ciento de  
16  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ , calculado sobre la  
17 sustancia anhidra y libre de  
18 solventes. Debe cumplir con las  
19 siguientes especificaciones.

20 **Caracteres generales** - Polvo  
21 cristalino rojo anaranjado.  
22 Higroscópico. Soluble en agua;  
23 poco soluble en metanol.

24 **CONSERVACIÓN**

25 En envases herméticos. Proteger  
26 de la luz.

27 **Sustancia de referencia** -  
28 Clorhidrato de Doxorubicina SR-FA.

29 **ENSAYOS**

30 **Identificación**

31 **A** - Absorción infrarroja <460>.  
32 *En fase sólida.*

33 **B** - Disolver 10 mg de

34 *Clorhidrato de Doxorubicina* en  
35 0,5 mL de ácido nítrico, agregar  
36 0,5 mL de agua y calentar durante  
37 2 minutos. Dejar enfriar y agregar  
38 0,5 mL de nitrato de plata al 4,25  
39 %: se debe formar un precipitado  
40 blanco.

41 **Determinación de agua** <120>  
42 *Titulación volumétrica directa.*  
43 No más de 4,0%.

44 **Determinación del pH** <250>  
45 Entre 4,0 y 5,5; determinado  
46 sobre una solución que contenga 5  
47 mg por mL de clorhidrato de  
48 doxorubicina en agua libre de  
49 dióxido de carbono.

50 **Sustancias relacionadas**

51 [NOTA: preparar las soluciones  
52 inmediatamente antes de su uso.  
53 Proteger las soluciones de la luz].

54 *Sistema cromatográfico, Fase*  
55 *móvil, Solución de resolución,*  
56 *Preparación estándar y Aptitud*  
57 *del sistema* - Proceder según se  
58 indica en *Valoración.*

59 *Solución estándar* - Pesar  
60 exactamente alrededor de 10 mg  
61 de Clorhidrato de  
62 Doxorubicina SR-FA y 10 mg de  
63 *Clorhidrato de Epirubicina,*  
64 transferir a un matraz aforado de  
65 50 mL, disolver en *Fase móvil* y  
66 completar a volumen con *Fase*  
67 *móvil.* Transferir 10 mL de esta  
68 solución a un matraz aforado de  
69 100 mL y completar a volumen  
70 con *Fase móvil.* Diluir 5 mL de  
71 esta solución a 20 mL con *Fase*  
72 *móvil.*

73 *Solución muestra* - Emplear la  
74 *Preparación muestra A*.

75 *Procedimiento* - Inyectar por  
76 separado en el cromatógrafo  
77 volúmenes iguales  
78 (aproximadamente 10 /L) de la  
79 *Solución muestra* y la *Solución*  
80 *estándar*, registrar los  
81 cromatogramas y medir las  
82 respuestas de todos los picos: en el  
83 cromatograma obtenido a partir de la  
84 *Solución muestra*, la respuesta de  
85 ningún pico individual, a excepción  
86 del pico principal, debe ser mayor a  
87 la respuesta del pico de  
88 doxorubicina obtenido con la  
89 *Solución estándar* (0,5 %). Ignorar  
90 cualquier pico con una respuesta  
91 menor a 0,1 veces la respuesta del  
92 pico de doxorubicina obtenido con  
93 la *Solución estándar* (0,05 %).

#### 94 **Ensayos de endotoxinas** 95 **bacterianas <330>**

96 Cuando en el rótulo se indique  
97 que Clorhidrato de Doxorubicina  
98 está destinado a la preparación de  
99 formas farmacéuticas parenterales,  
100 debe contener menos de 2,2  
101 unidades de endotoxinas por mg de  
102 clorhidrato de doxorubicina.

#### 103 **Ensayos de esterilidad <370>**

104 Cuando en el rótulo se indique  
105 que el Clorhidrato de Doxorubicina  
106 está destinado a la preparación de  
107 formas farmacéuticas parenterales,  
108 debe cumplir con los requisitos.

#### 109 **Solventes residuales <715>**

110 Debe cumplir requisitos.

111

### 112 **VALORACIÓN**

113 [NOTA: preparar las soluciones

114 inmediatamente antes de su uso.  
115 Proteger las soluciones de la luz].

116 *Sistema cromatográfico* -  
117 Emplear un equipo para  
118 cromatografía de líquidos con un  
119 detector ultravioleta ajustado a  
120 254 nm y una columna de  
121 25 cm · 4 mm con fase  
122 estacionaria constituida por  
123 octadecilsilano totalmente  
124 recubierto, químicamente unido a  
125 partículas porosas de sílice de  
126 5 μm de diámetro. El caudal debe  
127 ser aproximadamente 1 mL por  
128 minuto.

129 *Fase móvil* - Acetonitrilo y  
130 una solución de laurilsulfato de  
131 sodio de aproximadamente 2,88 gr  
132 por litro y ácido fosfórico de  
133 aproximadamente 2,25 gramos por  
134 litro (50:50). Hacer los ajustes  
135 necesarios (ver *Aptitud del sistema*  
136 en *100. Cromatografía*).

137 *Solución de resolución*- Pesar  
138 exactamente alrededor de 10 mg  
139 de Clorhidrato de  
140 Doxorubicina SR-FA y 10 mg de  
141 *Clorhidrato de Epirubicina*,  
142 transferir a un matraz aforado de  
143 50 mL, disolver en *Fase móvil* y  
144 completar a volumen con *Fase*  
145 *móvil*. Transferir 10 mL de esta  
146 solución a un matraz aforado de  
147 100 mL y completar a volumen  
148 con *Fase móvil*.

149 *Preparación estándar* - Pesar  
150 exactamente alrededor de 50 mg  
151 de Clorhidrato de  
152 Doxorubicina SR-FA, transferir a  
153 un matraz aforado de 50 mL,  
154 disolver en *Fase móvil* y completar  
155 a volumen con *Fase móvil*.

156 Transferir 10 mL de esta solución a 199  
157 un matraz aforado de 100 mL y  
158 completar a volumen con *Fase*  
159 *móvil*.  
160 *Preparación muestra A* - Pesar  
161 exactamente alrededor de 50 mg de  
162 Clorhidrato de Doxorubicina,  
163 transferir a un matraz aforado de  
164 50 mL, disolver en *Fase móvil* y  
165 completar a volumen con *Fase*  
166 *móvil*.  
167 *Preparación muestra B* -  
168 Transferir 10 mL de *Preparación*  
169 *muestra A* a un matraz aforado de  
170 100 mL, completar a volumen con  
171 *Fase móvil* y mezclar.  
172 *Aptitud del sistema* (ver 100.  
173 *Cromatografía*) - Cromatografiar la  
174 *Solución de resolución* y registrar  
175 las respuestas de los picos según se  
176 indica en *Procedimiento*: la  
177 resolución *R* entre los picos de  
178 doxorubicina y epirubicina no debe  
179 ser menor de 2,0. Cromatografiar la  
180 *Preparación estándar* según se  
181 indica en *Procedimiento*: la  
182 desviación estándar relativa para  
183 inyecciones repetidas no debe ser  
184 mayor a 2,0 %.  
185 *Procedimiento* - Inyectar por  
186 separado en el cromatógrafo  
187 volúmenes iguales  
188 (aproximadamente 10 [L) de la  
189 *Preparación muestra B* y la  
190 *Preparación estándar*, registrar los  
191 cromatogramas y medir las  
192 respuestas de los picos principales.  
193 Calcular la cantidad de  
194  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$  en la porción de  
195 Clorhidrato de Doxorubicina en  
196 ensayo.  
197  
198