**Дротаверина гидрохлорид, ФС**

**раствор для инъекций**

**Дротаверин, раствор для инъекций**

**Drotaverini hydrochloridi,**

**solutio pro injectionibus Взамен ВФС 42-2908-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дротаверина гидрохлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 125,0 % от заявленного количества дротаверина гидрохлорида C24H31NO4·HCl.

**Описание**. Прозрачная жидкость светло-жёлтого или зеленовато-жёлтого цвета.

Подлинность

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца («Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия.*Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца (испытание «Родственные примеси») в области от 230 до 420 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*3. Качественная реакция.* К 2 мл препарата прибавляют 8 мл воды и 2 мл 10 % раствора натрия гидроксида. Осадок отфильтровывают. 5 мл фильтрата должны давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* Около 2,72 калия дигидрофосфата помещают в химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора 2 М раствором фосфорной кислоты до 3,0±0,05, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил для хроматографии – буферный раствор 10:90.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор – ацетонитрил для хроматографии 40:60.

*Растворитель.* Ацетонитрил – вода 150:350*.*

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, соответствующий 20 мг дротаверина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца дротаверина гидрохлорида.* Около 6,25 мг стандартного образца дротаверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 10 мг субстанции дротаверина гидрохлорида помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл разведённого раствора водорода пероксида и перемешивают 20 мин при температуре 50 °С. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм (раствор А).

Параллельно около 10 мг субстанции дротаверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл помещают в мерную колбу вмсестимостью 10 мл, прибавляют 6 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют в течение 1 ч после приготовления.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 1,0 мл раствора стандартного образца дротаверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 6,5 | 70 → 30 | 30 → 70 | Линейный градиент |
| 6,5 – 17 | 30 → 20 | 70 → 80 | Линейный градиент |
| 17– 19 | 20 → 70 | 80 → 30 | Линейный градиент |
| 19 – 30 |  70 |  30 |  Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями:

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками продукта окисления дротаверина с относительным временем удерживания 0,9 и дротаверина должно быть не менее 1,5;

- на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дротаверина должно быть не менее 10;

- на хроматограмме раствора стандартного образца *фактор асимметрии* пика (*AS*) дротаверина должен быть не более 2,0.

- на хроматограмме раствора стандартного образца *относительное стандартное отклонение* площади пика дротаверина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙62,5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика дротаверина на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца, мг; |
|  | $$V\_{1}$$ | − | объём препарата, взятый для анализа, мл; |
|  | *P* | − | содержание действующего вещества в стандартном образце дротаверина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 1,0 % для каждой примеси;

 - сумма примесей – не более 2,0 %.

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

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 4,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. Точный объём препарата, соответствующий около 0,1 г дротаверина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки*.*

*Раствор стандартного образца*. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца дротаверина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят тем же растворителем до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 353 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Содержание дротаверина гидрохлорида C24H31NO4·HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца дротаверина гидрохлорида, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание дротаверина гидрохлорида в стандартном образце дротаверина гидрохлорида, %. |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дротаверина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.