МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Эпинефрина гидротартрат, ФС**

**раствор для инъекций; Взамен ГФ Х, ст. 26**

**Solutio Epinephrini tartrati**

**pro injectionibus**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эпинефрина гидротартрат, 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 110,0 % от заявленного количества эпинефрина гидротартрата С9Н13NO3·C4H6O6.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность.** *1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К 1 мл препарата по каплям прибавляют 0,25 % раствор железа(III) хлорида до появления зелёного окрашивания. На постепенное прибавление 4,2 % раствора натрия гидрокарбоната окраска должна смениться сначала на синюю, а затем на красную.

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

**Цветность раствора.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y6, BY6 или B6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 2,2 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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».

**Родственные примеси.** Норэпинефрин - не более 1,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* 10,0 г калия дигидрофосфата и 5,2 г натрия октансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 2 л, растворяют в воде деионизированной и доводят объём раствора водой деионизированной до метки. Доводят pH раствора концентрированной фосфорной кислотой до 2,80±0,05.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил - буферный раствор 5:95.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил - буферный раствор 45:55.

*Испытуемый раствор.* Препарат без разведения.

*Раствор сравнения А.* Около 18,2 мг (точная навеска) стандартного образца эпинефрина гидротартрата и около 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца норэпинефрина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Б.* 3,0 мл раствора сравнения А количественно переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ А до метки.

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм |
| Температура колонки | 25 °С |
| Скорость потока | 2 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм |
| Объем пробы | 20 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 | 92 | 8 | Изократический |
| 0 – 15 | 92 → 50 | 8 → 50 | Линейный градиент |
| 15 – 20 | 50 → 92 | 50 → 8 | Линейный градиент |
| 20 – 25 | 92 | 8 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения.

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

На хроматограмме раствора сравнения А:

- *разрешение (R)* между пиками норэпинефрина и эпинефрина должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* пиков (*AS*) норэпинефрина и эпинефрина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков норэпинефрина и эпинефрина должно быть не более 2,0  % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам норэпинефрина и эпинефрина, должна составлять не менее 2000 т.т.

На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков норэпинефрина и эпинефрина должно быть не менее 10.

*Относительные времена удерживания соединений.* Эпинефрин – 1 (около 5 мин); норэпинефрин – около 0,8.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание норэпинефрина в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙183,21}{S\_{0}∙L∙20∙100∙333,30}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика норэпинефрина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика эпинефрина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска стандартного образца эпинефрина гидротартрата, мг; |
|  | $$L$$ | − | заявленное количество эпинефрина в препарате, %; |
|  | $$P$$ | − | содержание эпинефрина гидротартрата в стандартном образце эпинефрина гидротартрата, %. |
|  | $$183,21$$ | − | молекулярная масса эпинефрина; |
|  | $$333,30$$ | − | молекулярная масса эпинефрина гидротартрата. |

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 35 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях показателя "Родственные примеси" со следующим изменением.

*Испытуемый раствор.* 4,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор.* Около 9,1 мг (точная навеска) стандартного образца эпинефрина гидротартрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- фактор асимметрии пика (*AS*) эпинефрина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- относительное стандартное отклонение площади пика эпинефрина должно быть не более 2,0  % (6 определений);

- эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику эпинефрина, должна составлять не менее 1000 т.т.

Содержание эпинефринаС9Н13NO3·C4H6O6 в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20}{S\_{0}∙L∙100∙25∙4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙500}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца эпинефрина гидротартрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эпинефрина гидротартрата в стандартном образце эпинефрина гидротартрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эпинефрина гидротартрата в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.