МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Кофеин-бензоат натрия, ФС**

**раствор для подкожного и Взамен ГФ X, ст. 174,**

**субконъюнктивального введения ФС 42-3247-95**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кофеин-бензоат натрия, раствор для подкожного и субконъюнктивального введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные препараты для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленных количеств кофеина C8H10N4O2 и натрия бензоата C7H5NaO2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.** *1. ВЭЖХ.* Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания основных пиков на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Объем препарата, содержащий 20 мг кофеин-бензоат натрия, помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 0,1 мл раствора аммиака; должно наблюдаться пурпурно-красное окрашивание.

*3. Качественная реакция.* Препаратдолжен давать характерную реакцию на бензоаты.

*4. Качественная реакция.* Препаратдолжен давать характерную реакцию Б на натрий.

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

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 6,8 до 8,5 (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**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях раздела «Количественное определение» со следующими изменениями.

Хроматографируют испытуемый раствор в течение не менее 20 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме испытуемого раствора *разрешение (R)* между пиками кофеина и бензойной кислоты должно быть не менее 1,5.

*Времена удерживания соединений.* Кофеин – около 4 мин, бензойная кислота − около 6 мин.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора содержание каждой из примесей в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙100}{\sum\_{i=1}^{n}S\_{i}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *Si*  | – | площадь пика единичной примеси; |
|  | $\sum\_{i=1}^{n}S\_{i}$  | *–* | сумма площадей всех пиков на хроматограмме. |

Любой примеси должно быть не более 0,2 %, суммы примесей – не более 0,5 %.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,7 ЕЭ на 1 мг кофеин-бензоат натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – 0,05 М раствор фосфорной кислоты 450:550.

*Испытуемый раствор.* Точный объем препарата, содержащий около 0,2 г кофеина-бензоата натрия, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца кофеина и около 60 мг (точная навеска) стандартного образца натрия бензоата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *факторы асимметрии* пиков (*AS*) кофеина и бензойной кислоты должен быть не более 2;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков кофеина и бензойной кислоты должны быть не более 2 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам кофеина и бензойной кислоты, должна составлять не менее 500 и не менее 1500 теоретических тарелок, соответственно.

*Времена удерживания соединений.* Кофеин – около 4 мин, бензойная кислота − около 6 мин.

Содержание кофеина C8H10N4O2 и натрия бензоата C7H5NaO2 в процентах от заявленных количеств (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙5∙50}{S\_{0}∙V∙L∙50∙5∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2}{S\_{0}∙V∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика кофеина или бензойной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика кофеина или бензойной кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кофеина или натрия бензоата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кофеина или натрия бензоата в стандартном образце кофеина или натрия бензоата, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание кофеина или натрия бензоата в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.