МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Верапамила гидрохлорид раствор ФС**

**для внутривенного введения Взамен ФС 42-3646-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат верапамила гидрохлорид, раствор для внутривенного введения. 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 верапамила гидрохлорида C27H38N2O4·HCl.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.** *1. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца (испытание «Количественное определение»), в области длин волн от 220 до 350 нм должны иметь максимумы поглощения при 229 и 278 нм.

*2. Тонкослойная хроматография*. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Хлороформ – спирт 96 % – 25 % раствор аммиака 95:5:0,2.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 25 мг верапамила гидрохлорида,

*Раствор сравнения*. 25 мг стандартного образца верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл (5 мкг) испытуемого раствора и раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и помещают в камеру для хлорирования (содержащую смесь насыщенного раствора перманганата калия и 25 % раствора хлористоводородной кислоты 1:1) на 5 мин. Пластинку вынимают, сушат на воздухе в течение 15 мин и опрыскивают раствором *о*-толидина.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

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

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

**pH**. От 4,0 до 6,5 (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.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 0,01 М раствор ацетата натрия – ацетонитрил – ледяная уксусная кислота – триэтиламин 800:165:29:6.

*Испытуемый раствор*. Точный объём препарата, соответствующий около 12,5 мг верапамила гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора 6 ч.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора 6 ч.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 2,0 мг стандартного образца примеси I верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Около 2,0 мг стандартного образца верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в полученном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора 6 ч.

Примечание:

примесь I: (2*RS*)-2-(3,4-диметоксифенил)-2-(2-{[2-(3,4-диметоксифенил)этил](метил)амино}этил)-3-метилбутаннитрил, CAS 2893-91-6;

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 15 × 0,46 см, октадецилсилилсиликагель (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 22 °С |
| Скорость потока |  | 0,85 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 4-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками верапамила и примеси I не менее 2;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику верапамила, не менее 4000 т.т.;

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) верапамила не более 1,7.

*Относительные времена удерживания соединений*. Верапамил 1,0 (около 15 мин), примесь I – около 0,8.

Содержание каждой примеси в процентах (*Xi*) вычисляют по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙100}{S\_{0}∙20∙25}=\frac{S\_{i}∙0,2}{S\_{0}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения |

Содержание любой примеси не должно превышать 0,2 %, суммарное содержание примесей не должно превышать 0,6 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,02 %), а также пики с относительным временем удерживания менее 0,3.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 16,7 ЕЭ на 1 мг верапамила гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Испытуемый раствор.* Точный объём препарата, содержащий около 5,0 мг верапамила гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора до метки 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты.

*Раствор стандартного образца.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца верапамила гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание верапамила гидрохлорида C27H38N2O4·HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2}{A\_{0}∙V∙L∙50∙20}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,2}{A\_{0}∙V∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца верапамила гидрохлорида, мг; |
|  | *V* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание верапамила гидрохлорида в стандартном образце верапамила гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество верапамила гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.