МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Протамина сульфат, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Протамина сульфат, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Protamini sulfatis solutio pro injection intravenosa** |  | **Взамен ФС 42-2414-85** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат протамина сульфат, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества протамина сульфата.

1 мг протамина сульфата должен связывать не менее 100 МЕ гепарина натрия.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

**Подлинность**

*1. Антигепариновая активность.* Должна соответствовать требованиям раздела «Количественное определение».

*2. Качественная реакция.* Объем препарата, соответствующий 20 мг протамина сульфата нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 5 мин, прибавляют 0,1 мл ртути(II) сульфата раствора и перемешивают; осадок не должен образовываться. Полученную смесь охлаждают в ледяной воде в течение 2-3 мин; должен образоваться осадок.

*3. Качественная реакция.* К объему препарата, соответствующему 10 мг протамина сульфата прибавляют 4,0 мл воды, 1,0 мл натрия гидроксида раствора 10 %, 1,0 мл α-нафтола раствора 0,1 % и перемешивают. Смесь охлаждают до 5 °С и прибавляют 0,5 мл натрия гипобромита раствора; должно образоваться красное окрашивание.

*4. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном BY6 или Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Оптическая плотность.** Измеряют оптическую плотность препарата при 260 нм и 280 нм, используя в качестве раствора сравнения воду. Разность оптических плотностей при 260 и 280 нм не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH.** От 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

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

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

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,5 мг протамина сульфата в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,3 ЕЭ на 1 мг протамина сульфата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Все испытуемые растворы и раствор стандартного образца протамина сульфата готовятся в двух повторностях; для каждого раствора проводится 3 определения.

*Испытуемый раствор А.* Объём препарата, соответствующий 15 мг протамина сульфата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* К 10,0 мл испытуемого раствора А прибавляют 5,0 мл воды и перемешивают.

*Испытуемый раствор В.* К 10,0 мл испытуемого раствора А прибавляют 20,0 мл воды и перемешивают.

*Раствор стандартного образца протамина сульфата.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца протамина сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца гепарина натрия (титрант).* Готовят раствор стандартного образца гепарина натрия в воде с концентрацией гепарина натрия около 170 МЕ/мл.

*Раствор сравнения.* Вода.

В кювету помещают 1,5 мл титруемого раствора (испытуемый раствор А; испытуемый раствор Б; испытуемый раствор В; раствор стандартного образца протамина сульфата), устанавливают подходящую длину волны в видимой области спектра, прибавляют титрант в малых количествах до резкого увеличения абсорбции и записывают объём.

Содержание протамина сульфата в препарате, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{V\_{1}∙a\_{0}·100∙P}{V\_{0}∙V∙100∙L}= \frac{V\_{0}∙a\_{0}∙P}{V\_{1}∙V∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V*1 | **–** | объём титранта, израсходованный на титрование испытуемого раствора А, мл; |
|  | *V*0 | **–** | объём титранта, израсходованный на титрование раствора стандартного образца протамина сульфата, мл; |
|  | *V* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора А, мл |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца протамина сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание протамина сульфата в стандартном образце протамина сульфата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество протамина сульфата в препарате, мг/мл. |

*Антигепариновая активность.* Количество связанного гепарина натрия в МЕ на 1 мг протамина сульфата (*A*) вычисляют по формуле:

$$A=\frac{V\_{i}∙C\_{Т }·X}{1,5·C\_{i}∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V*i | **–** | объём титранта, израсходованный на титрование каждого испытуемого раствора, мл; |
|  | *C*Т | **–** | концентрация гепарина натрия, МЕ/мл; |
|  | *С*i | **–** | номинальная концентрация протамина сульфата в каждом испытуемом растворе, мг/мл; |
|  | *Х* | **–** | содержание протамина сульфата в препарате, в процентах от заявленного количества, %. |

*Относительное стандартное отклонение* антигепариновой активности для каждого испытуемого раствора должно быть не более 5,0 % (6 определений).

За результат антигепариновой активности принимают среднее значение из 18 определений.

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.