МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Пропафенона гидрохлорид, ФС**

**раствор для внутривенного введения**

**Пропафенон,**

**раствор для внутривенного введения**

**Propafenoni hydrochloridi solutio pro**

**injectione intravenosa Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пропафенона гидрохлорида C21H27NO3·HCl.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

*1.ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика пропафенона на хроматограмме раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида (А) (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида в области длин волн от 247 до 306 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*3. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка. ТСХ* пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 10:20:40.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят метанолом до концентрации 3,5 мг/мл пропафенона гидрохлорида.

*Раствор стандартного образца пропафенона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 35 мг стандартного образа пропафенона гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида.

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

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 5,5 (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».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 3,42 г дикалия гидрофосфата тригидрата в воде, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,50±0,1. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 65:35.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 52,5 мг пропафенона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пропафенона гидрохлорида (А).*В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 52,5 мг стандартного образца пропафенона гидрохлорида, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца пропафенона гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца пропафенона гидрохлорида и 5 мг стандартного образца пропафенона примеси В, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание:

Примесь В: (2*E*)-1-{2-[(2RS)-2-Гидрокси-3-(пропиламино)пропокси]фенил}-3-фенилпроп-2-ен-1-он, CAS 88308-22-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-8 | 65 | 35 |
| 8-20 | 65→30 | 35→70 |
| 20-30 | 30 | 70 |
| 30-31 | 30→65 | 70→35 |
| 31-36 | 65 | 35 |

Хроматографируют растворитель, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, растворы стандартного образца пропафенона гидрохлорида (А) и (Б), испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Пропафенон – 1 (около 8 мин); примесь В – около 0,8; примесь D – около 2,3; примесь G – около 3,6; примесь C – около 4,1; примесь F – около 5,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и пропафенона должно быть не менее 3,0;

На хроматограмме раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида (Б):

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) пропафенона должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика пропафенона должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пропафенона, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пропафенона должно быть не менее 10.

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) от заявленного количества пропафенона гидрохлорида вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пропафенона на хроматограмме раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида (Б); |
|  | *V1* | − | объём препарата, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пропафенона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пропафенона гидрохлорида в стандартном образце пропафенона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пропафенона гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь В, С, D, F и G – не более 0,2 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,005 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,5 ЕЭ на 1 мг пропафенона гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. Объём препарата, соответствующий около 35 мг пропафенона гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца пропафенона гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 35 мг (точная навеска) стандартного образца пропафенона гидрохлорида, растворяют в 75 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком при температуре 80 °C в течение 60 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание пропафенона гидрохлорида C21H27NO3·HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

 

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца пропафенона гидрохлорида; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца пропафенона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пропафенона гидрохлорида в стандартном образце пропафенона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пропафенона гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».