МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ранитидина гидрохлорид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Ранитидин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Ranitidini hydrochloridi solutio pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ранитидина гидрохлорид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит ранитидина гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ранитидина C13H22N4O3S.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или светло-жёлтая жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ранитидина на хроматограмме раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и интенсивности окраски должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (А) (раздел «Родственные примеси»).

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном BY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,7 до 7,3 (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 ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Вода—аммиака раствор концентрированный 25 %—2-пропанол—этилацетат 1:5:15:25.

*Испытуемый раствор*. При необходимости препарат разводят водой до концентрации ранитидина около 25 мг/мл.

*Раствор стандартного образца ранитидина гидрохлорида (А)*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 14 мг стандартного образца ранитидина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца ранитидина гидрохлорида (Б)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (А) и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца ранитидина гидрохлорида (В)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (Б) и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца ранитидина гидрохлорида (Г)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (Б) и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца ранитидина гидрохлорида (Д)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (Б) и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 12,7 мг стандартного образца примеси С (*N*-{2-[({5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил}метил)сульфинил]этил}-*N*'-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин, CAS 73851-70-4), растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора Д и доводят объем раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл растворов стандартного образца ранитидина гидрохлорида (А) (5 мкг), (Б) (2,5 мкг), (В) (1,25 мкг), (Г) (0,75 мкг), (Д) (0,25 мкг), растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (0,125 мкг) и испытуемого раствора (250 мкг). В одну точку наносят по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца примеси С (смесь для проверки разделительной способности хроматографической системы). Пластинку с нанесенными 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, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, помещают в камеру с парами йода до проявления пятен и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме смеси для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции;

- на хроматограмме раствора для проверки чувствительностихроматографической системы четко видна зона адсорбции.

Зона адсорбции только одной примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (А) (не более 2,0 %).

Зона адсорбции любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида (Б) (не более 1,0 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 5,0 %.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 7,0 ЕЭ на 1 мг ранитидина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммония ацетата раствор 0,1 М—метанол 150:850.

*Испытуемый раствор*. Объем препарата, соответствующий около 50 мг ранитидина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ранитидина гидрохлорида*. Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца ранитидина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси С (*N*-{2-[({5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил}метил)сульфинил]этил}-*N*'-метил-2-нитроэтен-1,1-диамин, CAS 73851-70-4), растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора раствором стандартного образца ранитидина гидрохлорида до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 322 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца ранитидина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками ранитидина и примеси С должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида:

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика ранитидина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ранитидина, должна составлять не менее 700 теоретических тарелок.

Содержание ранитидина C13H22N4O3S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙10∙2∙314,40}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙1∙25∙10∙350,87}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙4∙314,40}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙350,87}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика ранитидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика ранитидина на хроматограмме раствора стандартного образца ранитидина гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца ранитидина гидрохлорида, мг; |
|  | *V1* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание ранитидина гидрохлорида в стандартном образце ранитидина гидрохлорида, %;  |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ранитидина в препарате, мг/мл; |
|  | *314,40* | **–** | молекулярная масса ранитидина; |
|  | *350,87* | **–** | молекулярная масса ранитидина гидрохлорида. |

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