МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этамзилат, раствор для инъекций**  |  | **ФС** |
| **Этамзилат, раствор для инъекций**  |  |  |
| **Etamsylati solutio pro injectionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этамзилата C10H17NO5S.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 350 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца этамзилата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* К объему препарата, соответствующему около 0,125 г этамзилата, прибавляют 1 мл воды, 2 мл спирта 96 % и 0,5 мл железа(III) хлорида раствора 10,5 %; должно появиться синее окрашивание.

*3*. *Качественная реакция.* К объему препарата, соответствующему около 0,125 г этамзилата, прибавляют 3 мл натрия гидроксида раствора 10 %, осторожно нагревают, поместив у края пробирки влажную лакмусовую бумагу; лакмусовая бумага должна посинеть.

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

**Цветность.** Препарат должен выдержать сравнение с эталонами В7 или Y7 или GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,7 до 6,7 (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»).

Все растворы, содержащие этамзилат, защищают от света.

*Буферный раствор*. Растворяют 1,2 г натрия дигидрофосфата безводного в воде, доводят значение рН до 6,80±0,05 динатрия гидрофосфата раствором 0,5 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 ли доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 50:950.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, соответствующий около 0,25 г этамзилата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца этамзилата.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца этамзилата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют в 60 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор гидрохинона.* Около 10 мг (точная навеска) гидрохинона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этамзилата и 1,0 мл раствора гидрохинона и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг стандартного образца этамзилата, растворяют в 6 мл воды, прибавляют 0,5 мл раствора гидрохинона и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца этамзилата и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь А (гидрохинон): бензол-1,4-диол, CAS 123-31-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 11-кратное от времени удерживания пика этамзилата. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Этамзилат – 1 (около 7 мин); примесь А – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками этамзилата и гидрохинона должно быть не менее 6,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* *пиков (AS)* этамзилата и гидрохинона должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков этамзилата и гидрохинона должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам этамзилата и гидрохинона, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

Содержание примеси А в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2,5∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50∙10∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙40},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | − | навеска гидрохинона, мг; |
|  | *V1* | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | − | содержание гидрохинона в гидрохиноне, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество этамзилата в препарате, мг/мл. |

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙100∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙20}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙20},$$

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |  |
|  | *S0* | − | площадь пика этамзилата на хроматограмме стандартного раствора; |  |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца этамзилата, мг; |  |
|  | *V1* | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |  |
|  | *P* | − | содержание этамзилата в стандартном образце этамзилата, %; |  |
|  | *L* | − | заявленное количество этамзилата в препарате, мг/мл. |  |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А - не более 0,1 %;

– любая другая примесь - не более 0,5 %;

– сумма примесей - не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади этамзилата на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,46 ЕЭ на 1 мг этамзилата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Все растворы защищают от света.

*Испытуемый раствор*. Объём препарата, соответствующий около 0,25 г этамзилата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца* *этамзилата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца этамзилата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца этамзилата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 301 нм в кювете с толщиной слоя 1 cм.

Содержание этамзилата C10H17NO5Sв препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P·100·100·5}{A\_{0}∙V\_{1}∙L·1·100·20}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P·25}{A\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца этамзилата; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца этамзилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание этамзилата в стандартном образце этамзилата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество этамзилата в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.