МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Урапидил, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Урапидил, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Urapidili solutio pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества урапидила C20H29N5O3.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика урапидила на хроматограмме раствора стандартного образца урапидила (раздел «Количественное определение»).

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном цветности В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,4 до 6,6 (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»).

Испытуемый раствор, раствор стандартного образца урапидила, раствор сравнения, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы хранят при температуре 4 °С не более 24 ч.

*Буферный раствор рН 4,0.* Растворяют 5,7 г аммония дигидрофосфата в 950 мл воды и доводят рН натрия гидроксида раствором 1 М или фосфорной кислотой концентрированной до 4,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 4,3.* Растворяют 5,25 г лимонной кислоты в 900 мл воды, прибавляют 1,35 г натрия гидроксида и доводят рН натрия гидроксида раствором 1 М или хлористоводородной кислоты раствором 1 М до 4,30±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворитель.* Метанол—буферный раствор рН 4,0 250:750.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—буферный раствор рН 4,3 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 25 мг урапидила*,* и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца урапидила.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца урапидила, растворяют в растворителе, перемешивают в течение 30 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца урапидила 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 чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: 1,3-диметил-6-({3-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил] пропил}амино)пиримидин- 2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 34661-79-5.

Примесь 2: 1-(2-метоксифенил)пиперазин, CAS 35386-24-4.

Примесь 3: 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,2*H*,3*H*)-трион, CAS 769-42-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм (урапидил, примеси 1 и 3, любая другая примесь); 240 нм (примесь 2); |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Урапидил – 1 (около 24,5 мин); примесь 3 – около 0,17; примесь 2 – около 0,41; примесь 1 – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика урапидила должно быть не более 2,0 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 1,8; примесь 2 – 2,0.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙20∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙200} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика урапидила на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *V*1 | − | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска стандартного образца урапидила, мг; |
|  | *Р* | − | содержание урапидила в стандартном образце урапидила, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество урапидила в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 3 – не более 1,0 %;

- примесь 1, 2 – не более 0,15 % каждая;

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

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,9 ЕЭ на 1 мг урапидила (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца урапидила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца урапидила:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* урапидила должен быть не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику урапидила, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание урапидила C20H29N5O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика урапидила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика урапидила на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *V*1 | − | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца урапидила, мг; |
|  | *P* | − | содержание урапидила в стандартном образце урапидила, %. |
|  | *L* | − | заявленное количество урапидила в препарате, мг/мл; |

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

\* Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.