МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эсмолола гидрохлорид, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Эсмолол, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Esmololi hydrochloridi solutio pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эсмолола 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 110,0 % эсмолола гидрохлорида C16H25NO4·HCl от заявленного количества.

**Описание.** Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-жёлтого цвета.

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

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,5 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»).

Растворы, содержащие эсмолола гидрохлорид и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 3 г калия дигидрофосфата в 500 мл воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой или калия гидроксида раствором 10 % до 4,55±0,05. Полученный раствор помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 150 мл этанола, 100 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3 г калия дигидрофосфата, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 100 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около10 мг эсмолола гидрохлорида, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эсмолола гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца эсмолола гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эсмолола гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца эсмолола 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 стандартного образца примеси 1.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 5 мг стандартного образца примеси 1 (точная навеска), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 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 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца эсмолола гидрохлорида (А), прибавляют 0,5 мл раствора стандартного образца примеси 1 и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца эсмолола гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: 3-(4{2-гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси}фенил)пропановая кислота, CAS 81148-15-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии,5 мкм; |
| Температура колонки | 25° C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 25–30 | 50 | 50 |
| 30–32,5 | 50 → 100 | 50 → 0 |
| 32,5–37,5 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси 1, раствор стандартного образца эсмолола гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и эсмолола должно быть не менее 18.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси 1:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси 1 должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 1 должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси 1 должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание примеси 1 в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}·5·50·L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·5} ,$$

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

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

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙1∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}·50·50·10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика эсмолола на хроматограмме раствора стандартного образца эсмолола гидрохлорида (Б); |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца эсмолола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание эсмолола гидрохлорида в стандартном образце эсмолола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество эсмолола гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 10,0 %;

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

- сумма примесей (кроме примеси 1) – не более 1,0 %.

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 0,258 ЕЭ на 1 мг эсмолола гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца эсмолола гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*.На хроматограмме раствора стандартного образца эсмолола гидрохлорида (А):

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эсмолола должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание эсмолола гидрохлорида C16H25NO4·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50·P}{S\_{0}∙V\_{1}∙50·L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика эсмолола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика эсмолола на хроматограмме раствора стандартного образца эсмолола гидрохлорида (А); |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца эсмолола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание эсмолола гидрохлорида в стандартном образце эсмолола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество эсмолола гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

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