МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Транексамовая кислота, капсулы** |  | **ФС** |
| **Транексамовая кислота, капсулы** |  |  |
| **Acidi tranexamici capsulae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат транексамовая кислота, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества транексамовой кислоты C8H15NO2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество транексамовой кислоты, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации транексамовой кислоты около 0,28 мг/мл.

*Раствор стандартного образца транексамовой кислоты.* Около 28 мг (точная навеска) стандартного образца транексамовой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют воде, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца транексамовой кислоты и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты:

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

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

*– эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику транексамовой кислоты, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Количество транексамовой кислоты, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙F∙P}{S\_{0}∙L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙9}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика транексамовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца транексамовой кислоты, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество транексамовой кислоты в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание транексамовой кислоты в стандартном образце транексамовой кислоты, %. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) транексамовой кислоты C8H15NO2.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 14,3 г натрия дигидрофосфата дигидрата, 1,4 г натрия лаурилсульфата, растворяют в 500 мл воды, добавляют 5 мл триэтиламина, доводят pH до 2,50±0,05 потенциометрически фосфорной кислоты раствором 2 М. К полученному раствору прибавляют 400 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,1 г транексамовой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 6 мл воды, перемешивают в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца транексамовой кислоты*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца транексамовой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D.* Вмерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси D, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 50 мг стандартного образца примесей транексамовой кислоты (содержит примеси А, С и D), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

Примечание

Примесь А: 4,4'-[иминобис(метилен)]бис[(1*r*,4*r*)-циклогексан-1-карбоновая кислота], CAS 93940-19-3.

Примесь В: (1*s*,4*s*)-4-(аминометил)циклогексан-1-карбоновая кислота, CAS 1197-17-7.

Примесь C: (4*RS*)-4-(аминометил)циклогекс-1-ен-1-карбоновая кислота, CAS 330838-52-3.

Примесь D: 4-(аминометил)бензойная кислота, CAS 56-91-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографировани | 3-кратное от времени удерживания пика транексамовой кислоты. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси D, раствор стандартного образца транексамовой кислоты и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу примесей транексамовой кислоты.

*Относительное время удерживания соединений*. Транексамовая кислота – 1 (около 13 мин); примесь С – около 1,15; примесь D – около 1,3; примесь B – около 1,5; примесь A – около 2,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками примесей D и С должно быть не менее 1,0;

*- разрешение (RS)* между пиками транексамовой кислоты и примеси С должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику транексамовой кислоты, должна составлять составляет не менее 1000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси D:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси D, должна составлять составляет не менее 1000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты (не более 1,0 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 0,1 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора примеси D (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех неидентифицированных примесей не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты (не более 0,5 %).

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

 *Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, соотвествующую около 0,14 г транексамовой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл воды, встряхивают в течение 10 мин и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца транексамовой кислоты.* Около 0,14 г (точная навеска) стандартного образца транексамовой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |
| Время хроматографирования  | 20 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца транексамовой кислоты.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты:

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику транексамовой кислоты, должна составлять составляет не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание транексамовой кислоты C8H15NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика транексамовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца транексамовой кислоты; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца транексамовой кислоты, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество транексамовой кислоты в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание транексамовой кислоты в стандартном образце транексамовой кислоты, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг. |

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