МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эноксапарин натрия, раствор для инъекций** |  | **ФС** |
| **Эноксапарин натрия, раствор для инъекций** |  |  |
| **Enoxaparini natrici solutio pro injectionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Анти-Ха активность должна быть не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленной. Анти-IIa активность должна быть не менее 20,0 % и не более 35,0 % от заявленной анти-Ха активности. Отношение анти-Ха активности к анти-IIa активности должно быть не менее 3,3 и не более 5,3.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

**Подлинность**

*1. Активность.* Должна соответствовать требованиям раздела «Количественное определение».

*2. Активность.* Отношение анти-Ха активности к анти-IIa активности должно быть не менее 3,3 и не более 5,3 (раздел «Количественное определение»).

*3*. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимумы при 231 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий 20 мг эноксапарина натрия, и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

*4. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию А на натрий.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 или BY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 5,5 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Свободные сульфаты.** Не более 0,12 % (м/м). Определение проводят методом ионообменной хроматографии (ОФС «Ионообменная хроматография») с использованием подавления фона.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,32 г натрия карбоната безводного, растворяют в воде деионизированной и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В свободную от сульфат-ионов мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) препарата и прибавляют ПФ до получения раствора массой около 10 г (точная навеска).

*Стандартный раствор А.* В свободную от сульфат-ионов мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,148 г (точная навеска) натрия сульфата безводного, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В свободную от сульфат-ионов мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б.* В свободную от сульфат-ионов мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 45 мг натрия сульфата безводного и 72 мг щавелевой кислоты дигидрата, растворяют в воде деионизированной и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой деионизированной до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В свободную от сульфат-ионов мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки. В свободную от сульфат-ионов мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 50 × 4 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1); |
| Колонка | 250 × 4 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1); |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Объем пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

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

*Время удерживания соединений.* Сульфат-ион – около 6 мин; оксалат-ион − около 7 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме ПФ пик сульфат-иона не должен превышать 0,5 площади пика сульфат-иона на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками cульфат-иона и оксалат-иона должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

*- фактор асимметрии пика (AS)* cульфат-иона должен быть не более 2;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика cульфат-иона должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание свободных сульфатов в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле, принимая плотность растворов равной 1 г/см3:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10·5·3∙96,06}{S\_{0}∙a\_{1}∙100·25∙50∙142,04}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,0012∙96,06}{S\_{0}∙a\_{1}∙142,04} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сульфат-иона на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфат-иона на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска натрия сульфата, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в натрия сульфате, %; |
|  | *96,06* | – | ионная масса сульфат-иона; |
|  | *142,04* | – | молекулярная масса натрия сульфата. |

**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».

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,01 ЕЭ на 1 МЕ анти-Ха активности (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 200 ME анти-Ха активности в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

**Испытание на депрессорные вещества.** Препарат не должен обладать депрессорным действием (ОФС «Испытание на депрессорные вещества»). Тест-доза – 5000 МЕ анти-Ха активности в 1 мл натрия хлорида раствора 0,9 % для инъекций на 1 кг массы животного.

**Количественное определение.** *Активность.* Проводят определение анти-Xа активности и анти-IIа активности в соответствии с ОФС «Методы количественного определения гепарина».

Хранение. В защищенном от света месте.