МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Транексамовая кислота** |  | **ФС.2.1.0490** |
| **Транексамовая кислота** |  |  |
| **Acidum tranexamicum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H15NO2 | М.м. 157,21 |
| [1197-18-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*r*,4*r*)-4-(Аминометил)циклогексан-1-карбоновая кислота.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % транексамовой кислоты C8H15NO2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и уксусной кислоте ледяной, практически нерастворим в спирте 96 % и ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца транексамовой кислоты.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора**. От 7,0 до 8,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 11,0 г натрия дигидрофосфата безводного в 500 мл воды, прибавляют 5 мл триэтиламина, 1,4 г натрия лаурилсульфата, доводят фосфорной кислоты раствором 2 М pH раствора до 2,00, прибавляют 400 мл метанола и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D (А)*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси D (А) и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е, 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 25 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси С, 2,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси F, 7,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси D (А) и доводят объём раствора до метки испытуемым раствором.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

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

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

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

Примесь D: 4-(аминометил)бензойная кислота [56-91-7].

Примесь Е: (1*r*,4*r*)-4-{[(1*r*,4*r*)-4-(аминометил)циклогексан-1-карбоксамидо]метил}циклогексан-1-карбоновая кислота [82755-59-7].

Примесь F: (1*r*,4*r*)-4-(формамидометил)циклогексан-1-карбоновая кислота [1599413-49-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика транексамовой кислоты. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси D (Б), раствор стандартного образца примеси Е, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Транексамовая кислота – 1 (около 10 мин); примесь F – около 0,3; примесь C – около 1,1; примесь D – около 1,2; примесь Е – около 1,3; примесь B – около 1,5.

*Идентификация примесей*. Хроматограмму раствора стандартного образца примеси D (Б) используют для идентификации пика примеси D; хроматограмму раствора стандартного образца примеси Е используют для идентификации пика примеси Е, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используют для идентификации пиков примесей В, С и F.

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

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

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси C и примеси D должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 1,3; примесь C – 0,4; примесь F – 0,6.

Содержание каждой из примесей С и D в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100} ,$$ |  |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика каждой из примесей C и D на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика примеси D на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б); |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца примеси D, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание примеси D в фармакопейном стандартном образце примеси D, %. |

Содержание каждой из примесей E и F в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙10} ,$$ |  |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей E и F на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси E на хроматограмме раствора стандартного образца примеси Е; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца примеси Е, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси Е в фармакопейном стандартном образце примеси Е, %. |

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙20∙1∙1∙100}{S\_{0}∙20∙100∙20} ,$$ |  |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В – не более 0,15 %;

- примесь С, D, E, F – не более 0,05 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,05 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,03 %.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,014 % (ОФС «Хлориды»). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,35 г субстанции, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,33 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,14 г (точная навеска) субстанции в 20 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (0,2 мл фиолетового кристаллического раствора 0,1 %) до перехода окраски в голубовато-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 15,72 мг транексамовой кислоты C8H15NO2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытой упаковке.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.