МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эпинефрина гидротартрат** |  | **ФС** |
| **Эпинефрин** |  |  |
| **Epinephrini hydrogenotartras** |  | **Взамен ФС.2.1.0217.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| С9Н13NO3·C4H6O6 | М.м. 333,29 |
| [51-42-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-[(1*R*)-1-Гидрокси-2-(метиламино)этил]бензол-1,2-диола (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:1).

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % эпинефрина гидротартрата C9H13NO3∙С4Н6O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с сероватым оттенком или зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Чувствителен к свету и кислороду воздуха.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, мало или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*Испытуемый образец.* Растворяют 5 г субстанции в 50 мл натрия метабисульфита раствора 0,5 % и прибавляют раствор аммиака до щелочной реакции по лакмусу. Смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15 мин и фильтруют. Осадок промывают тремя порциями по 10 мл метанола и высушивают при 80 °С.

*Стандартный образец.* Растворяют 50 мг фармакопейного стандартного образца эпинефрина гидротартрата в 5 мл натрия метабисульфита раствора 0,5 % и прибавляют аммиака раствор до щелочной реакции по лакмусу. Смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 30 мин и фильтруют. Осадок промывают тремя порциями по 10 мл метанола и высушивают при 80 °С.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 5 г субстанции в 50 мл натрия метабисульфита раствора 0,5 % и прибавляют раствор аммиака до щелочной реакции по лакмусу. Смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15 мин и фильтруют. 0,2 мл фильтрата должны давать характерную реакцию А на тартраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 147 до 152 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** Удельное оптическое вращение испытуемого образца должно быть от –50 до –53,5 (2,0 % раствор в 0,5 М растворе хлористоводородной кислоты, ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый образец.* Осадок, полученный в испытании «Идентификация. 2 Качественная реакция», промывают тремя порциями по 10 мл метанола и высушивают при 80 °С.

Определение проводят немедленно после приготовления раствора.

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора 1 г субстанции в 20 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»). Сравнение проводят немедленно.

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2). Сравнение проводят немедленно.

**рН раствора**. От 2,8 до 4,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 5 г калия дигидрофосфата и 2,6 г натрия октансульфоната, растворяют в воде (обычно требуется перемешивать не менее 30 мин). Доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,8, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 5:95.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор 45:55.

*Растворитель*. Ацетонитрил—буферный раствор 130:870.

Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75 мг субстанции, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём растворителем до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор А.* Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом эпинефрина смеси примесей (содержит примеси D и E) растворяют в смеси 0,1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и 0,9 мл растворителя.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 5 млпомещают 7,5 мг фармакопейного стандартного образца эпинефрина гидротартрата, содержащего примесь А, растворяют в 0,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мг фармакопейного стандартного образца норадреналина тартрата и 1,5 мг адреналона гидрохлорида, растворяют в растворителе, добавляют 1 мл испытуемого раствора и доводят объём растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: неизвестная структура.

Примесь В: 4-[(1*R*)-1-Гидрокси-2-аминоэтил]бензол-1,2-диол (норадреналин) [51-41-2].

Примесь С: 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанон [99-45-6].

Примесь D: 4-[(1*R*)-2-[Бензил(метил)амино]-1-гидрокси]бензол-1,2-диол [317351-40-9].

Примесь Е: 2-[Бензил(метил)амино]-1-(3,4-дигидроксифенил)этанон[36467-25-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм |
| Температура колонки | 50 °С |
| Скорость потока | 2 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 92 → 50 | 80 → 50 |
| 15–20 | 50 → 92 | 50 → 8 |
| 20–25 | 92 | 8 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный раствор А, стандартный раствор Б, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эпинефрина гидротартрат – 1 (около 4 мин); примесь В – около 0,8; примесь С – около 1,3; примесь А – около 3,2; примесь D – около 3,3; примесь Е – около 3,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей D и Е используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму стандартного раствора А и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу эпинефрина смеси примесей; для идентификации примеси А используют относительное время удерживания соединений хроматограмму стандартного раствора Б и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу эпинефрина гидротартрата, содержащему примесь А.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси В и эпинефрина гидротартрата должно быть не менее 3,0;

-*фактор асимметрии* *каждого из* *пиков (AS)* должен быть не более 2,0.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 0,7; примесь Е – 0,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать трёхкратную площадь пика эпинефрина гидротартрата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей В и С не должна превышать двукратную площадь пика эпинефрина гидротартрата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей D и Е не должна превышать площадь пика эпинефрина гидротартрата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика эпинефрина гидротартрата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь пика эпинефрина гидротартрата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме при комнатной температуре в течение 18 часов.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

\*\*Бактериальные эндотоксины. Не более 83,4 ЕЭ на 1 мг эпинефрина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,3 г (точная навеска) тонкоизмельчённой субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной, нагревая при необходимости до 40 °С, и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до голубовато-зелёного окрашивания (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 33,33 мг эпинефрина гидротартрата C9H13NO3∙С4Н6O6.

ХРАНЕНИЕ

В запаянных ампулах или в герметично укупоренной упаковке, предохраняющей от действия света.

\*Приводится для информации.

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