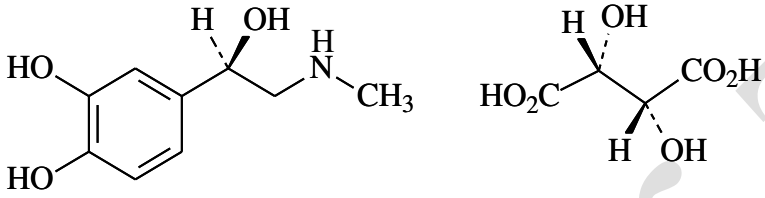
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.1.0217

ЭПИНЕФРИНА ГИДРОТАРТРАТ

Epinephrini hydrotartras

Adrenaline tartrate



$C_{13}H_{19}NO_9$ M_r 333,3
[51-42-3]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*R*)-1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанола водород (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат.

Содержание: от 98,5 % до 101,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или серовато-белый кристаллический порошок.

***Растворимость*:** легко растворима в воде, мало растворима в этаноле (96 %).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 5 г испытуемого образца растворяют в 50 мл раствора 5 г/л *натрия метабисульфита Р* и подщелачивают путём добавления *аммиака раствора Р*. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 15 мин и фильтруют. Фильтрат сохраняют для идентификационного испытания В. Осадок промывают тремя порциями *метанола Р*, каждая по 10 мл, и высушивают при температуре 80 °С. Удельное оптическое вращение (*ОФС «Оптическое вращение»*) остатка (основание эпинефрина),

ПРОЕКТ

определённое с использованием раствора 20,0 г/л испытуемого образца в *0,5 М растворе хлороводородной кислоты*, должно быть от −53,5 до −50.

Б. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Испытуемый образец: диски основания эпинефрина, приготовленные, как описано в идентификационном испытании А.

Образец сравнения: основание эпинефрина, приготовленное, как описано в идентификационном испытании А, из 50 мг фармакопейного стандартного образца *адреналина тартрата*, растворённого в 5 мл раствора 5 г/л *натрия метабисульфита Р*. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре не менее 30 мин и фильтруют через пористый стеклянный фильтр (*ОФС «Пористость стеклянных фильтров»*).

В. 0,2 мл фильтрата, полученного в идентификационном испытании А, должны давать реакцию Б на тартраты (*ОФС «Качественные реакции для идентификации»*).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*). 0,5 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл. Опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II. Сравнение проводят немедленно.

Цветность раствора (*ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II*). Окраска раствора, полученного в испытании *Прозрачность раствора* раздела *Испытания*, не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения BY_5. Сравнение проводят немедленно.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Все растворы защищают от света.

ПРОЕКТ

Смесь растворителей А. 5,0 г *калия дигидрофосфата Р* и 2,6 г *натрия октансульфоната Р* растворяют в *воде для хроматографии Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл (обычно требуется перемешивать не менее 30 мин для полного растворения). Доводят pH раствора *фосфорной кислотой Р* до 2,8.

Смесь растворителей Б: *ацетонитрил Р1*–смесь растворителей А (130:870 *об/об*).

Испытуемый раствор. 75 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *0,1 М раствора хлороводородной кислоты* и доводят объём раствора смесью растворителей Б до 50 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей Б до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей Б до объёма 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1,5 мг фармакопейного стандартного образца *норадреналина тартрата* (примесь В) и 1,5 мг *адреналона гидрохлорида Р* (примесь С) растворяют в смеси растворителей Б, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей Б до 100,0 мл.

Раствор сравнения (в). Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом *адреналина смеси примесей* (содержащим примеси D и E) растворяют в смеси 0,1 мл *0,1 М раствора хлороводородной кислоты* и 0,9 мл смеси растворителей Б.

Раствор сравнения (г). 7,5 мг фармакопейного стандартного образца *адреналина тартрата, содержащего примесь А*, растворяют в 0,5 мл *0,1 М раствора хлороводородной кислоты* и доводят объём раствора смесью растворителей Б до 5,0 мл.

Контрольный раствор: *0,1 М раствор хлороводородной кислоты*−смесь растворителей Б (1:9 *об/об*).

ПРОЕКТ

Условия хроматографирования:

− *колонка*: длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии октадецилсилильным, эндкепированным Р* с размером частиц 3 мкм;

− *температура колонки*: 50 °С;

− *подвижные фазы*:

− *подвижная фаза А*: *ацетонитрил Р1*−смесь растворителей А (5:95 *об/об*);

− *подвижная фаза Б*: *ацетонитрил Р1*−смесь растворителей А (45:55 *об/об*);

− *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–15	92→50	8→50
15–20	50→92	50→8
20–25	92	8

− *скорость потока*: 2,0 мл/мин;

− *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 210 нм;

− *объём вводимой пробы*: 20 мкл.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *адреналина смеси примесей*, и хроматограмму раствора сравнения (в) для идентификации пиков примесей D и E; используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *адреналина тартрата, содержащему примесь А*, и хроматограмму раствора сравнения (г) для идентификации пика примеси А.

Относительное удерживание по эпинефрину (время удерживания – 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.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

ПРОЕКТ

− *разрешение*: не менее 3,0 между пиками примеси B и эпинефрина.

Пределы содержания примесей:

− *поправочные коэффициенты*: для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 0,7; примесь E – 0,6;

− *примесь A*: не более чем 3-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,3 %);

− *примеси B и C*: для каждой примеси не более чем 2-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,2 %);

− *примеси D и E*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,1 %);

− *неспецифицированные примеси*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,10 %);

− *сумма примесей*: не более чем 6-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,6 %);

− *неучитываемый предел*: 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %).

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в вакууме в течение 18 ч.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *уксусной кислоты безводной P*, слегка нагревая при необходимости, и титруют *0,1 M раствором хлорной кислоты* в присутствии 0,1 мл *кристаллического фиолетового раствора P* в качестве индикатора до появления голубовато-зелёной окраски.

ПРОЕКТ

1 мл *0,1 М раствора хлорной кислоты* соответствует 33,33 мг $C_{13}H_{19}NO_9$.

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке или, предпочтительно, в запаянной под вакуумом или в среде инертного газа ампуле, в защищённом от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E.

A. неизвестная структура,

B. (1*R*)-2-амино-1-(3,4-дигидроксифенил)этанол (норадреналин),

C. 1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанон (адреналон),

D. 4-[(1*R*)-2-(бензилметиламино)-1-гидроксиэтил]бензол-1,2-диол,

E. 2-(бензилметиламино)-1-(3,4-дигидроксифенил)этанон.

ПРОЕКТ