|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Глюкагон, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций** |  |  |
| **Глюкагон, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций** |  |  |
| **Glucagoni lyophilisatum pro solutione injectioni** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат глюкагон, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций. Представляет собой стерильную лиофилизированную смесь глюкагона гидрохлорида с одним или несколькими подходящими вспомогательными веществами. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 65,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества глюкагона C153H225N43O49S.

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

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

**Время растворения.** Согласно ОФС «Время растворения».

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**\*Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном 1 (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Время растворения», должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**\*рН.** От 1,7 до 3,5 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**\*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».

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

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 20,4 г калия дигидрофосфата растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,7±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил— буферный раствор 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил— вода 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5,0 мг (точная навеска) препарата, растворяют хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца глюкагона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца глюкагона, растворяют хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца глюкагона, растворяют хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М и доводят объём колбы тем же раствором до метки. Нагревают до 50 °С в течение 48 часов.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3 мм силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 61 | 39 |
| 25–29 | 61→12 | 39→88 |
| 29–30 | 12 | 88 |
| 30–31 | 12→61 | 88→39 |
| 31–70 | 61 | 39 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца глюкагона, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы  *разрешение (Rs)* между пиками глюкагона и дезамидоглюкагона должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца глюкагона:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) глюкагона должен быть не более 1,8 %;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика глюкагона должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание каждой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме раствора стандартного образца глюкагона; |
|  | *a1* | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца глюкагона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание глюкагона в стандартном образце глюкагона, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание глюкагона в одном флаконе, мг. |

*Допустимое содержание:*

– дезамидоглюкагоны не более 14,0 %

– сумма примесей не более 31,0 %.

**Вода**. Не более 4,0 %(ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 33 ЕЭ на 1 мг глюкагона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5,0 мг (точная навеска) препарата, растворяют хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Содержание глюкагона C153H225N43O49S в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика глюкагона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика глюкагона на хроматограмме раствора стандартного образца глюкагона; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца глюкагона, мг; |
|  | *P* | − | содержание глюкагона C153H225N43O49S в стандартном образце глюкагона, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *W* | **–** | содержание воды,%. |

**Хранение**. При температуре не выше 25 °С.

\*Испытание проводят с восстановленным раствором.