**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Сои культурной семян масло жирное, эмульсия для инфузий**  ***Glycine max semenum oleum, emulsum pro infusionibus*** | **ФС**  **Вводится впервые** |

**ТАТЬЯ**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Cои культурной семян масло жирное, эмульсия для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС "Эмульсии", ОФС "Лекарственные средства для парентерального применения" и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества триглицеридов.

**Описание**. Белая или желтовато-белая эмульсия без видимых посторонних включений.

**Подлинность**

***Газовая хроматография***

Времена удерживания основных пиков жирных кислот на хроматограмме испытуемого раствора, полученного для количественного определения, должны соответствовать временам удерживания соответствующих пиков на хроматограмме раствора калибровочной смеси.

**pH.** От 6,0 до 8,5. В соответствие с требованиями ОФС "Ионометрия", метод 3.

**Плотность.** 0,985-0,997 г/см3. В соответствии с требованиями ОФС «Плотность».

**Осмоляльность.** От 290 до 385 мОсм/кг. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Осмолярность».

**Размер частиц**. Частиц размером 1 мкм и более должно быть не более 3 % от общего количества частиц размером более 0,5 мкм. В соответствие с требованиями ОФС "Эмульсии".

**Механические включения**

***Невидимые.*** В соответствии с требованиями ОФС "Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения".

**Родственные примеси**

***Свободные жирные кислоты.***Не более 2,0 ммоль/л. Определение проводят методом потенциометрического титрования в соответствие с требованиями ОФС «Потенциометрическое титрование».

*Приготовление растворов.*

*Испытуемый раствор.* 15,0 мл препарата помещают в колбу для титрования вместимостью 250 мл, прибавляют 60 мл этанола, 30 мл воды и перемешивают.

*Раствор стандартного образца (СО) стеариновой кислоты 1 мМ*. Около 0,143 г (точная навеска) СО стеариновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в 400 мл этанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор.* 15,0 мл стандартного раствора СО стеариновой кислоты помещают в колбу для титрования, добавляют 45 мл этанола, 30 мл воды и перемешивают.

Испытуемый раствор и стандартный раствор титруют 0,05 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически в соответствие с требованиями ОФС «Потенциометрическое титрование».

Содержание свободных жирных кислот в препарате ммоль на 1 л (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | объем 0,05 М раствором натрия гидроксида, соответствующий второй точке эквивалентности в испытуемом растворе мл; |
|  |  | − | объем титрованного раствора, соответствующий первой точке эквивалентности в испытуемом растворе мл; |
|  |  | − | объем титрованного раствора, соответствующий второй точке эквивалентности в стандартном растворе, мл; |
|  |  | − | объем титрованного раствора, соответствующий первой точке эквивалентности в стандартном растворе, мл; |
|  | *С* | − | концентрация 0,05 М раствором натрия гидроксида, мМ. |

**Тяжелые металлы.** Не более 0,0005 %. В соответствии с требованиями ОФС "Тяжелые металлы".

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным в соответствии с требованиями ОФС "Аномальная токсичность". Тест-доза – 0,5 мл препарата внутривенно в течение 1 мин. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 5,8 ЕЭ/мл препарата. Для проведения испытаний 0,5 мл препарата, нагретого до 60 оС, смешивают с 0,5 мл воды для БЭТ. После интенсивного перемешивания смесь центрифугируют при 2300 об/мин в течение 10 мин. Водную фазу анализируют после разделения раствора на две фазы.

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным в соответствии с требованиями ОФС "Стерильность".

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального в соответствии с требованиями ОФС "Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения".

**Количественное определение**

***Триглицериды.*** Определение проводят методом газовой хроматографии.

*Приготовление растворов*

*Раствор внутреннего стандарта 1*. Около 250,0 мг (точная навеска) стандартного образца пентадекановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл толуола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 14 сут при хранении при температуре 2-8 °С.

*Раствор внутреннего стандарта 2*. Около 250,0 мг (точная навеска) стандартного образца тридекановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл толуола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Срок годности раствора 14 сут при хранении при температуре 2-8 °С.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 50 мг калибровочной смеси разводят в 20,0 мл толуола. Для хроматографирования используют конечное разведение 1:1 в толуоле.

Хранят при температуре минус 18 оС.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, эквивалентную 200 мг триглицеридов, 1,0 мл раствора внутреннего стандарта1 и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта2 помещают в круглодонную колбу вместимостью 50 мл прибавляют 6 мл 0,5 М раствора гидроксида натрия в метаноле 20 %. Затем колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на водяной бане при температуре 80 оС в течение 30 мин. Далее прибавляют 6 мл раствора бора фторида в метаноле 20 % и нагревают в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры в колбу добавляют 10 мл воды и перемешивают. Метиловые эфиры жирных кислот экстрагируют 10 мл гептана и встряхивают в течение 3 мин. Органическую фазу переносят в коническую колбу и обезвоживают 5 г безводного сульфата натрия.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- разрешение между пиками метилового эфира стеариновой кислоты и пиком метилового эфира олеиновой кислоты на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно составлять не менее 1,8;

- фактор асимметрии пика метилового эфира стеариновой кислоты на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должен быть не более 2,0;

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику метилового эфира стеариновой кислоты на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должна быть не менее 30000 теоретических тарелок;

*-* относительное стандартное отклонение площади пика метилового эфира стеариновой кислоты на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Хроматографируютиспытуемый раствор и раствор для проверки пригодности хроматографической системы в ниже приведенных хроматографических условиях.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Колонка | | | капиллярная 25 м × 0,2 мм, покрытая слоем полиэтиленгликоля, 0,4 мкм | | |
| Детектор | | | пламенно-ионизационный | | |
| Газ-носитель | | | гелий | | |
| Скорость потока, мл/мин | | | 1,7 | | |
| Деление потока | | | 1:6 | | |
| Объем вводимой пробы, мкл | | | 1 | | |
| Температура, °C | колонка | 0-1,2 мин  1,2 - 35,2 мин  35,2-65,2 мин | | 50 °C  50 °С → 220 °С (6 °С/ мин)  220 °С |
|  |  |
|  | инжектор |  | | 280 |
|  | детектор |  | | 280 |
| Время хроматографирования, мин | | | около 66 | | |

Порядок выхода пиков: тридекановая кислота, миристиновая кислота, пентадекановая кислота, пальмитиновая кислота, пальмитолеиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, арахиновая кислота, эйкозеновая кислота, арахидоновая кислота, бегеновая кислота, докозагексаеновая кислота.

Количественное определение отдельных жирных кислот проводят методом внутреннего стандарта, используя пентадекановую кислоту.

Содержание отдельных жирных кислот в процентах (*С*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Cо* | – | концентрация пентадекановой кислоты в растворе внутреннего стандарта 1, мг/мл; |
|  | *Si* | – | площадь пика соответствующей жирной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика пентадекановой кислоты на хроматограмме раствора внутреннего стандарта 1; |
|  | *D* | – | фактор разведения (D=5); |
|  | *RF* | – | фактор отклика соответствующей жирной кислоты. |

Содержание триглицеридов в эмульсии в процентах от заявленного (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Ci* | – | общее количество жирных кислот мг/мл; |
|  | *F* | – | коэффициент перевода, равный 1,0137; |
|  | *L* | – | заявленное количество триглицеридов в 1 мл препарата, мг. |

**Хранение.** В соответствии с требованиями ОФС "Хранение лекарственных средств".