**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Цитохром С, лиофилизат для ФС**

**приготовления раствора**

**для внутривенного и**

**внутримышечного введения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цитохром С, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Действующим веществом препарата является Цитохром С – 10 мг, относится к метаболическим средствам, механизм действия которого связан с наличием в простетической группе железа, способного переходить из окисленного состояния в восстановленное. В результате ускоряются эндогенные окислительно - восстановительные реакции и обменные процессы в тканях, улучшается утилизация кислорода и снижается гипоксия тканей при различных патологических состояниях.

В состав препарата входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Лекарственный препарат цитохром С, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения производится при непрерывном производственном цикле из сырья животного происхождения – сердец крупного рогатого скота, лошадей и свиней. Сырье для производства получают из хозяйств, благополучных по заболеваниям вирусной, прионовой, бактериальной и микоплазменной этиологии, патогенной для человека. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать испытания характерные для данной лекарственной формы.

**Описание.** Лиофилизированная масса в виде таблетки, цельная, частично или полностью раскрошенная от светло-розового до розовато-коричневого цвета. Лиофолизированная масса может иметь оттенки от беловатого до голубоватого. Допускается неоднородность окраски. Определение проводят визуально.

Восстановленный раствор. Прозрачный красновато-коричневого цвета раствор. Определение проводят визуально.

**Время растворения**. Не более 1 мин. Содержимое флакона растворяют при температуре от 15 до 25 ºС в 4 мл воды для инъекций.

**Подлинность**

*Цитохром С*. Метод спектрофотометрии. Спектр поглощения испытуемого раствора в области от 400 до 600 нм должен иметь максимумы при длине волны от 412 до 418 нм, от 518 до 524 нм, и от 547 до 553 нм.

*Подготовка испытуемого раствора для определения максимума поглощения при длинах волн от 518 до 524 нм, и от 547 до 553 нм.*

4 мл испытуемого раствора А, приготовленного для количественного определения помещают в кювету с толщиной слоя 10 мм, прибавляют приблизительно 4,5 - 5,0 мг натрия гидросульфита, перемешивают и через 30 сек снимают спектр, используя в качестве раствора сравнения 0,9 % раствор натрия хлорида.

*Подготовка испытуемого раствора для определения максимума поглощения при длине волны от 412 до 418 нм.*

К 1 мл испытуемого раствора А, приготовленного для количественного определения, прибавляют 3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. 4 мл полученного раствора помещают в кювету с толщиной слоя 10 мм, прибавляют приблизительно 2,5 - 3,0 мг натрия гидросульфита, перемешивают и через 30 сек снимают спектр, используя в качестве раствора сравнения 0,9 % раствор натрия хлорида.

Вспомогательные вещества

*Натрий*

Испытуемый препарат окрашивает бесцветное пламя в желтый цвет. Определение проводят в соответствии с ОФС «Общие реакции на подлинность». Метод Б.

*Хлориды*

В результате реакции испытуемого препарата с 16 % раствором разведенной азотной кислоты и 2 % раствором серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, нерастворимый в 16 % растворе разведенной азотной кислоте и растворимый в 10 % растворе аммиака. Определение проводят в соответствии с ОФС «Общие реакции на подлинность».

**Дозирование массы.** От 45 до 55 мг. 18/20 – не более 10 %, 2/20 капсул – не более 25 %. Для анализа отбирают 20 капсул методом случайной выборки из разных упаковок и далее испытание проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Прозрачность.** Должен быть прозрачным. Определение проводят визуально. Определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**рН.** От 6,0 до 7,0. Определение проводят потенциометрическим метод в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Механические включения.** *Видимые механические включения* должны соответствовать требованиям, указанным в ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые механические включения.* В одном флаконе количество механических включений размером 10 мкм и более не должно превышать 6000, а среднее количество частиц размером 25 мкм и более не должно превышать 600. Определение проводят в соответствии с ОФС «Невидимые механические включения, в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси.** Отношение оптической плотности при 550 нм к оптической плотности при 280 нм должно быть не менее 0,9.

Методика

Определение проводят методом спектрофотометрии

Отбирают 4 мл испытуемого раствора А, приготовленного для количественного определения помещают в кювету с толщиной слоя 10 мм и измеряют оптическую плотность при длине волны 280 нм (А280). Далее в эту же кювету прибавляют 4,5 – 5,0 мг натрия гидросульфита, перемешивают и через 30 с измеряют оптическую плотность при длине волны 550 нм (А 550). В качестве раствора сравнения используют 0,9 % раствор натрия хлорида.

**Сульфаты.** Должны отсутствовать. К 10 мл препарата прибавляют 0,5 мл 5 мл 8,3 % раствора хлористоводородной кислоты и 1 мл 5 % раствора бария хлорида. Раствор должен остаться прозрачным. Определение проводят в соответствии с ОФС Сульфаты».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 10 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

**Пирогенность.** Должен быть апирогенным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность». Тест-доза 0,5 мг действующего вещества в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций на 1 кг массы тела кролика.

**Аномальная токсичность.** Должен быть нетоксичным. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Тест – доза: 0,5 мг препарата растворяют в 0,5 мл 0,9 % стерильного раствора натрия хлорида для инъекций на мышь и вводят внутривенно. Срок наблюдения – 72 ч.

**Количественное определение**

*Цитохром С.* Содержание цитохрома С в 1 флаконе должно быть от 9,5 до 11,6 мг.

Определение проводят методом спектрофотометрии.

Испытуемый раствор. Содержимое 3 флаконов препарата количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,9 % раствором натрия хлорида, тщательно перемешивают (раствор А). 3 мл полученного раствора помещают в кювету с толщиной слоя 1 см, прибавляют 30 мг натрия гидросульфита, перемешивают и через 30 сек измеряют оптическую плотность при длине волны 550 нм.

В качестве раствора сравнения используют 0,9 % раствор натрия хлорида.

Содержание цитохрома С в 1 флаконе (Х) в миллиграммах, вычисляют по формуле:

Х =

где: А550 – значение оптической плотности испытуемого раствора;

12300 – молярная масса цитохрома С, г/моль;

100 – разведение испытуемого раствора, мл;

27700 – молярный показатель поглощения в л/моль·см;

3 – количество флаконов, взятых на анализ, шт.;

1000 – коэффициент перевода г/л в мг/мл.

*Натрия хлорид*. Содержание натрия хлорида в 1 флаконе должно быть от 34 до 40 мг.

Определение проводят методом титриметрии.

Испытуемый раствор. Содержимое 3 флаконов препарата количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в коническую колбу вместимостью 50 мл и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево- желтого окрашивания (индикатор 5 % раствор калия хромата).

Содержание натрия хлорида в 1 флаконе (Х) в миллиграммах, вычисляют по формуле:

Х = = *V · К ·* 9,74,

где: V - объем 0,1 М раствора серебра нитрата, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл;

К – поправочный коэффициент к 0,1 М раствору серебра нитрата;

5,844 – количество натрия хлорида, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, мг;

3 - количество флаконов, взятых на анализ, шт.;

25 - разведение испытуемого раствора, мл;

5 – объем препарата, взятый на анализ, мл.

**Упаковка и маркировка.** В соответствии с ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Хранение. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 20 ºС в соответствии с ОФС «Хранение лекарственны средств».