**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Алпростадил, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Алпростадил, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Alprostadili lyophilisatum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат алпростадил, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Препарат получают лиофилизацией из раствора, содержащего необходимое количество алпростадила, альфадекса и других вспомогательных веществ.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества алпростадила C20H34O5.

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

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция*

Растворы используют немедленно после приготовления.

*Испытуемый раствор А.* Содержимое флаконов, соответствующее 0,6 мг алпростадила, растворяют в 4 мл воды, прибавляют 4 мл этилацетата и интенсивно встряхивают. Используют верхний (органический) слой.

*Испытуемый раствор Б*. Содержимое флаконов, соответствующее 0,6 мг алпростадила, смешивают с 4 мл этилацетата, интенсивно встряхивают до образования суспензии и фильтруют.

Испытуемые растворы А и Б выпаривают досуха в вакууме при температуре 35–40 °С. К сухому остатку в каждую из колб прибавляют 1,0 мл серной кислоты концентрированной и встряхивают в течение 5 мин.

В колбе с испытуемым раствором А должно наблюдаться оранжево-жёлтое окрашивание.

В колбе с испытуемым раствором Б не должно наблюдаться оранжево-жёлтого окрашивания.

**Время растворения.** Не более 1 мин (ОФС «Время растворения»).

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

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,0 до 6,5 (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»).

Все образцы алпростадила и его примесей перед использованием переносят из холодильника в эксикатор и оставляют на 1 ч для достижения комнатной температуры. Все растворы используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,36 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Испытуемый раствор.* Содержимое не менее 5 флаконов количественно переносят с помощью воды в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией алпростадила 10-12 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца алпростадила.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,25 мг стандартного образца алпростадила, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Основной раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл основного раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора водой до метки.

*Основной раствор стандартного образца примеси B.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,25 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл основного раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора водой до метки.

*Основной раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,2 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл основного раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца алпростадила, 2,5 мл основного раствора стандартного образца примеси А, 1,0 мл основного раствора стандартного образца примеси B и 1,5 мл основного раствора стандартного образца примеси C и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы A.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси A, 2,0 мл раствора стандартного образца примеси C и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси B и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А (простагландин А1):7-[(1*R*,2*R*)-2-[(1*E*,3*S*)-3-гидроксиокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопент-3-ен-1-ил]гептановая кислота, CAS 14152-28-4.

Примесь В (простагландин В1): 7-{2-[(1*E*,3*S*)-3-гидроксиокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил}гептановая кислота, CAS 13345-51-2.

Примесь С (15-кето-простагландин E1): 7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-5-оксо-2-[(1*E*)-3-оксоокт-1-ен-1-ил]циклопентил]гептановая кислота, CAS 22973-19-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный (С8), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический,215 нм – для определения примесей A и C;280 нм – для определения примеси B; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика алпростадила. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, растворы для проверки чувствительности хроматографической системы А и Б, растворы стандартных образцов примесей А, B и С и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Алпростадил – 1 (около 3 мин); примесь С – около 1,3; примесь А – около 2,0; примесь В – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 1,0 (при длине волны 215 нм).

На хроматограммах растворов стандартных образцов примесей А, В и С:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) каждой из примесей А, В и С должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику каждой из примесей А, В и С должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика каждой из примесей А и С должно быть не более 2,0 %, (6 определений);

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси B должно быть не более 3,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы А *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика каждой из примесей А и С должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы Б *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси B должно быть не менее 10.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙2∙P}{S\_{0}∙N∙50∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙N∙1250∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *N* | – | количество флаконов, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси А, мкг; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество алпростадила в одном флаконе, мкг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙0,5∙P}{S\_{0}∙N∙50∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙N∙5000∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В; |
|  | *N* | – | количество флаконов, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси В, мкг; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество алпростадила в одном флаконе, мкг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙2,5∙P}{S\_{0}∙N∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙N∙2000∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С; |
|  | *N* | – | количество флаконов, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси С, мкг; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание примеси С в стандартном образце примеси С, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество алпростадила в одном флаконе, мкг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь А – не более 4,0 %;

– примесь В – не более 1,0 %;

– примесь С – не более 2,0 %.

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одного флакона растворяют в ПФ и разбавляют до ожидаемой концентрации алпростадила около 4-6 мкг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца алпростадила и испытуемый раствор.

Содержание алпростадила C20H34O5 в одном флаконе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика алпростадила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика алпростадила на хроматограмме раствора стандартного образца алпростадила; |
|  | *C*0 | – | концентрация раствора стандартного образца алпростадила, мкг/мл; |
|  | *V*1 | – | объём испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание алпростадила в стандартном образце алпростадила, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество алпростадила в одном флаконе, мкг. |

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 5,8 ЕЭ на 1 мкг алпростадила (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.* Содержимое 10 флаконов количественно переносят с помощью ПФ в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией алпростадила 4-6 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца алпростадила.* Готовят раствор стандартного образца алпростадила в ПФ с концентрацией, соответствующей ожидаемой концентрации алпростадила в испытуемом растворе.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца алпростадила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца алпростадила:

– *фактор асимметрии пика* (*As*) алпростадила должен быть не более 2,0;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику алпростадила, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание алпростадила C20H34O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙10∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика алпростадила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика алпростадила на хроматограмме раствора стандартного образца алпростадила; |
|  | *C*0 | – | концентрация раствора стандартного образца алпростадила, мкг/мл; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание алпростадила в стандартном образце алпростадила, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество алпростадила в одном флаконе, мкг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».