**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кокарбоксилаза, лиофилизат**  |  | **ФС** |
| **для приготовления раствора** **для внутривенного и****внутримышечного введения** ***Cocarboxylasum, lyophilisatum******pro solutionibus pro injection*** |  |  |
| ***intravenosa et intramusculari*** |  | **Взамен ФС 42-3415-97** |

|  |
| --- |
|  |

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

Препарат содержит не менее 90,0 %, и не более 110,0 % от заявленного количества кокарбоксилазы гидрохлорида (С12H18N4O7P2S·HCl).

**Описание.** Должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки».

**Подлинность**

***Спектрофотометрия***

Спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного в разделе «Количественное определение», в области длин волн от 220 до 300 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца кокарбоксилазы гидрохлорида и иметь максимум при длине волны 246 нм.

**Качественные реакции**

Окислительная смесь. 0,01 г калия феррицианида растворяют в 1 мл воды в мерной колбе вместимостью 25 мл, доводят объем раствора натрия гидроксида раствором 15 % до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

*1.* 0,01 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 3 мл окислительной смеси, взбалтывают в течение 1 мин. Должна наблюдаться голубая флуоресценция при просмотре в ультрафиолетовом свете, которая исчезает при подкислении и вновь возникает при подщелачивании раствора (*тиамин*).

*2.* 0,05 г препарата растворяют в 3 мл азотной кислоты концентрированной и кипятят в течение 5 мин, затем прибавляют 10 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию В на *фосфаты* (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*3.* 0,02 г препарата растворяют в 2 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на *хлориды* (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Время растворения.** Не более 2 мин. В соответствии с требованиями ОФС «Время растворения». Содержимое 1 ампулы растворяют в 2 мл воды для инъекций и перемешивают.

**Прозрачность.** Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I. В соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей». В 10 мл воды для инъекций растворяют содержимое 5 ампул препарата.

 **Цветность.** Раствор, полученный в испытании на прозрачность, должен быть бесцветным или окраска не должна превышать эталон сравнения Y7. В соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей».

 **рН.** От 4,0 до 5,3. Определение проводят в растворе, полученном в испытании на прозрачность, в соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия» (метод 3).

 **Механические включения.** *Видимые*. В соответствии с требованиями ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

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

**Родственные примеси.** Определение проводят методом спектрофотометрии в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Испытуемый раствор*. Около 0,1 г (точная навеска) препарата растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор*. Около 0,350 г (точная навеска) стандартного образца калия дигидрофосфата, предварительно высушенного при температуре (110 ± 1) °С до постоянной массы, растворяют в 200 мл воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16 %, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 15 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

1 мл стандартного раствора содержит 0,0000756 г фосфорной кислоты.

*Ацетатный буферный раствор pH 4,0*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10 мл уксусной кислоты раствора 1 М, 25 мл натрия ацетата раствора 0,1 М, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор хранят в течение 6 мес при температуре не выше 25 ºС.

В три мерные колбы вместимостью 25 мл помещают: в первую 5,0 мл испытуемого раствора (раствор А), во вторую – 2,0 мл раствора стандартного образца калия фосфата однозамещенного и 3 мл воды (раствор Б), в третью – 5 мл воды (раствор В). В каждую колбу прибавляют по 10 мл ацетатного буферного раствора pH 4,0; 2,5 мл аммония молибдата раствор в серной кислоте концентрированной; 2,5 мл аскорбиновой кислоты раствора 1 %, и доводят объем раствора тем же ацетатным буферным раствором pH 4,0 до метки. Содержимое колб перемешивают и точно через 10 мин после прибавления аскорбиновой кислоты раствора 1 % измеряют оптические плотности растворов А и Б на спектрофотометре при длине волны 740 нм в кювете с толщиной слоя 1 cм против раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют раствор В.

Содержание фосфатов в пересчете на фосфорную кислоту в процентах (X) вычисляют по формуле:

Х = $\frac{A\_{A}∙0,0001512∙50∙100}{A\_{Б}∙5∙a}$,

где: *AА*– оптическая плотность раствора А;

*АБ* – оптическая плотность раствора Б;

*a* – навеска препарата, г;

0,0001512 – содержание фосфорной кислоты в 2 мл стандартного раствора, г.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание фосфатов в пересчете на фосфорную кислоту в препарате должно быть не более 1,70 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 3 %. В соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании».

**Однородность дозирования.** Испытание проводится в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Содержимое одной ампулы количественно переносят хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М в мерную колбу соответствующей вместимости для получения концентрации 1 мг/мл.

2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Содержание кокарбоксилазы гидрохлорида в процентах от заявленного количества *(X)* в ампуле, вычисляют по формуле:

*Х* = $\frac{A∙a\_{0}∙2∙F∙100∙ P}{A\_{0}∙1∙2∙50∙100∙L} $,

где: *A* – оптическая плотность испытуемого раствора;

*А0* – оптическая плотность раствора стандартного образца кокарбоксилазы гидрохлорида;

*a0* – навеска стандартного образца кокарбоксилазы гидрохлорида, мг;

*F–* фактор разведения испытуемого раствора;

*P* – содержание основного вещества в стандартном образце кокарбоксилазы гидрохлорида, %;

*L* – заявленное количество кокарбоксилазы гидрохлорида в ампуле, мг.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ в 1 мг кокарбоксилазы гидрохлорида. В соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным. В соответствии с требованиями ОФС «Стерильность» (метод мембранной фильтрации или метод прямого посева).

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотомерии в соответствии с требованиями ОФС «Спектрофотомерия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Испытуемый раствор*. Содержимое нескольких ампул измельчают в ступке до гомогенной массы. Точную навеску полученной массы, эквивалентную около 50 мг кокарбоксилазы гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца* кокарбоксилазы гидрохлорида. Около 50,0 мг (точная навеска) стандартного образца кокарбоксилазы гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают. Раствор хранят не более 1 сут. при температуре от 15 до 25 ºС.

Оптическую плотность испытуемого раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 246 нм в кювете с толщиной слоя 1 cм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца кокарбоксилазы гидрохлорида.

Содержание кокарбоксилазы гидрохлорида в процентах от заявленного количества (Х) в ампуле вычисляют по формуле:

 Х = $\frac{A ∙ a\_{0}·2·50∙100·P∙G∙100}{A\_{0}∙a∙2∙50·100∙100∙L}$ = $\frac{A ∙ a\_{0}·P∙G}{A\_{0}∙a∙L}$,

где: *A* – оптическая плотность испытуемого раствора;

*А0* – оптическая плотность раствора стандартного образца кокарбоксилазы гидрохлорида;

*a –* навеска испытуемого образца, мг;

*a0* – навеска стандартного образца кокарбоксилазы гидрохлорида, мг;

*G* – средняя масса содержимого ампулы, мг;

*P* – содержание основного вещества в стандартном образце кокарбоксилазы гидрохлорида, %;

 *L* – заявленное количество кокарбоксилазы гидрохлорида в ампуле, мг;

Хранение. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств».