МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Алпростадил, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Алпростадил, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Alprostadili concentratum pro solutione pro infusionibus**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества алпростадила C20H34O5.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора в области длин волн от 190 до 400 нм, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика алпростадила на хроматограмме раствора стандартного образца алпростадила (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 3,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). Для проведения испытания 1,0 мл препарата разбавляют 10,0 мл натрия хлорида раствора 0,9 %.

**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 растворы, содержащие алпростадил, защищают от света.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 1:1.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3 г динатрия гидрофосфата дигидрата, растворяют в воде, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 1,0 мг алпростадила, выпаривают досуха в токе азота и растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца алпростадила (А).* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца алпростадила помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца алпростадила (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл раствора стандартного образца алпростадила (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца алпростадила (В).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца алпростадила (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг стандартного образца динопростона примеси С (соответствует примеси Н алпростадила), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца алпростадила, прибавляют 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца алпростадила (А), прибавляют 0,1 мл натрия гидроксида раствора 1 М. Через 3 мин прибавляют 0,1 мл фосфорной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 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 Н: (5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-гидрокси-2-[(1*E*,3*S*)-3-гидроксиокт-1-ен-1-ил]-5-оксоциклопентил]гепт-5-еновая кислота, CAS 36150-00-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 45 | 75 → 46 | 25 → 54 |
| 45 – 60 | 46 | 54 |
| 60 – 65 | 46 → 75 | 54 → 25 |

Хроматографируют раствор стандартного образца алпростадила (В), раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора для идентификации пиков используется для идентификации пика примеси А.

*Относительное время удерживания соединений.* Алпростадил – 1 (около 22 мин); примесь А – около 1,52; примесь Н – около 1,04.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками алпростадила и примеси Н должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 0,7.

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

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика алпростадила на хроматограммераствора стандартного образца алпростадила (В); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца алпростадила, мг; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество алпростадила в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание алпростадила в стандартном образце алпростадила, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 6,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 8,0 %.

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 5 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.* Объём препарата, соответствующий 1,0 мг алпростадила, выпаривают досуха в токе азота, количественно переносят растворителем в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводят объём раствора растворителем до метки и перемешивают.

Хроматографируют раствор стандартного образца алпростадила (Б) и испытуемый раствор.

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

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика алпростадила должно быть не более 1,0 % (6 определений);

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику алпростадила, должна быть не менее 10 000 теоретических тарелок.

Содержание алпростадила C20H34O5в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙4}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙10∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика алпростадила на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика алпростадила на хроматограммераствора стандартного образца алпростадила (Б); |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца алпростадила, мг; |
|  | *P* | − | содержание алпростадила в стандартном образце алпростадила, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество алпростадила в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 ˚С.