МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Левосимендан, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Левосимендан, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| ***Levosimendani concentratum pro solutione infusionali*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 93,5 % и не более 105,0 % от заявленного количества левосимендана C14H12N6O.

**Описание.** Прозрачная, от жёлтого или оранжево-жёлтого до коричневато-оранжевого цвета, жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 450 нм должен иметь максимумы при 383±3 нм и 289±3 нм, и минимум при 318±3 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,5 мг левосимендана и доводят объём раствора этанолом до метки.

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

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 600 нм, не должна превышать 0,3. В качестве раствора сравнения используют этанол (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят этанолом до концентрации левосимендана около 2,5 мг/мл.

**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»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,0 г натрия дигидрофосфата дигидрата в 1000 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,10±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Метанол—ПФА 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий около 5 мг левосимендана и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1:(2*Z*)-({4-[(4*R*)-4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил]фенил}гидразинилиден)-2-цианоацетамид.

Примесь 2: этил[(2*Z*)-({4-[(4*R*)-4-Метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил]фенил}гидразинилиден)-2-цианоацетат].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 380 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 80 → 70 | 20 → 30 |
| 5–15 | 70 | 30 |
| 15–30 | 70 → 10 | 30 → 90 |
| 30–32 | 10 | 90 |
| 32–33 | 10 → 80 | 90 → 20 |
| 33–40 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Левосимендан – 1; примесь 1 – около 0,4; примесь 2 – около 1,1.

*\*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* левосимендана должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика левосимендана должно быть не более 5,0 % (6 введений).

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

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙1∙2∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{i}}{S\_{0}∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*i | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика левосимендана на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примеси 1 и 2– не более 0,8 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 2,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,3 г аммония дигидрофосфата в 1000 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,50±0,05.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 75:925.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий около 5 мг левосимендана, прибавляют 2,5 мл диметилсульфоксида, перемешивают и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 24 мг симендана, прибавляют 10 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора метанолом до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг стандартного образца левосимендана, прибавляют 10 мл диметилсульфоксида, 1,0 мл раствора А и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,7 мл раствора сравнения и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Декстросимендан: *N*-{4-[(4*R*)-4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил]фенил}карбоногидразоноилдицианид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель модифицированный овомукоидом для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 380 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Левосимендан – 1 (около 10 мин); декстросимендан – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками левосимендана и декстросимендана должно быть не менее 1,25.

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* левосимендана должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика левосимендана должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика декстросимендана не должна превышать площадь пика левосимендана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 16 ЕЭ на 1 мг левосимендана (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий около 5 мг левосимендана и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца левосимендана.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца левосимендана, растворяют в смеси 10 мл диметилсульфоксида и 10 мл этанола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца левосимендана и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* левосимендана должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика левосимендана должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание левосимендана C14H12N6O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙2∙10∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙1∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙10∙L},$$

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

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

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.