**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина ацетат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginini acetatis lyophilisatum pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Взамен ФС 42-3015-94** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина ацетат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина ацетат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина C35H51N9O8.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина на хроматограмме раствора стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина (раздел «Количественное определение»).

**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.** 0,1 % раствор препарата в воде, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 5,0 до 7,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», 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»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,8 мл триэтиламина в 900 мл воды, доводят значение pH до 3,0±0,1 фосфорной кислотой, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Растворяют содержимое 4 флаконов в воде, количественно переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина около 0,2 мг/мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, кипятят на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора до метки раствором стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 90 → 60 | 10 → 40 |
| 30–35 | 60 → 90 | 40 → 10 |
| 35–45 | 90 | 10 |

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

*Времена удерживания соединений.* Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин – около 18 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина и примеси с относительным временем удерживания 0,9 должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования:

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

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

**Вода.** Не более 7,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 70,0 ЕЭ на 1 мг тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина должен быть не более 2,0;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина C35H51N9O8 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙W\_{1}∙P}{S\_{0}∙4∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙W\_{1}∙P}{S\_{0}∙200∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина на хроматограмме раствора стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина, мг; |
|  | *W*1 | − | объем мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в стандартном образце тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в одном флаконе, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.