МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Трифосаденин динатрия, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Трифосаденин, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Triphosadenini dinatrici solutio pro injectione intravenosa** |  | **Взамен ФС 42-3013-94** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат трифосаденин динатрия, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные препараты для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержит трифосаденин динатрия тригидрат C10H14N5Na2O13P3·3H2O в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества аденозинтрифосфорной кислоты C10H16N5O13P3.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 290 нм должен иметь максимум при 259 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий 20 мг аденозинтрифосфорной кислоты и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 7,0 (2) до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 7,0 (2) до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH.** От 7,0 до 9,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

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

*Невидимые частицы*. 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.

*Буферный раствор.* Растворяют 35,8 г динатрия гидрофосфата безводного и 13,6 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН до 7,00±0,05 натрия гидроксида раствором 1 М или фосфорной кислотой, растворяют в полученном растворе 1,7 г тетрабутиламмония гидросульфата, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол*—*буферный раствор 50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий около 10 мг аденозинтрифосфорной кислоты, и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца трифосаденина динатрия.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца трифосаденина динатрия, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности**хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг стандартного образца трифосаденина динатрия, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 5 мин и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца трифосаденина динатрия 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.

Примечание

Аденозин-5'-фосфат, CAS 61-19-8.

Аденозин-5'-дифосфат, CAS 58-64-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,6 мм, **силикагель** октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 259 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Аденозинтрифосфорная кислота – 1 (около 11 мин); аденозин-5'-фосфат – около 0,42; аденозин-5'-дифосфат – около 0,72.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками аденозин-5'-фосфат и аденозин-5'-дифосфат должно быть не менее 1,5;

- *разрешение (RS)* между пиками аденозин-5'-дифосфат и аденозинтрифосфорной кислоты должно быть не менее 1,5.

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- аденозин-5'-фосфат – не более 2,0 %;

- аденозин-5'-дифосфат – не более 5,0 %;

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

- сумма примесей – не более 8,0 %.

Не учитывают примеси с содержанием менее 0,05 %.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 16,6 ЕЭ на 1 мг аденозинтрифосфорной кислоты (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 трифосаденина динатрия и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца трифосаденина динатрия:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика аденозинтрифосфорной кислоты, должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику аденозинтрифосфорной кислоты, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание аденозинтрифосфорной кислоты C10H16N5O13P3в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика аденозитрифосфорной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика аденозитрифосфорной кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца трифосаденина динатрия; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца трифосаденина динатрия, мг; |
|  | *P* | – | содержание трифосаденина динатрия в стандартном образце трифосаденина динатрия, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество аденозинтрифосфорной кислоты в препарате, мг/мл; |
|  | *507,2* | – | молекулярная масса аденозинтрифосфорной кислоты; |
|  | *551,2* | – | молекулярная масса трифосаденина динатрия. |

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