**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эмиделтид** |  | **ФС** |
| **Эмиделтид** |  |  |
| **Emideltidum** |  | **Взамен ФС 42-3065-98** |

|  |
| --- |
|  |

L-Триптофил-L-аланил-глицил-глицил-L-аспартил-L-аланил-L-серил-глицил-L-глутаминовая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C35H48N10O15 | М.м. 848,8  |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % эмиделтида C35H48N10O15 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе и спирте 96 %.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 279 нм.

**Удельное вращение.** От -21,0 до -15,0 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 0,1 % 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).

**pH.** От 3,9 до 5,2 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* 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 (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 95:905.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца эмиделтида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца эмиделтида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Нагревают 1 мл раствора стандартного образца эмиделтида при температуре 100 °С в течение 1 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца эмиделтида 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 | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика эмиделтида. |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками эмиделтида и примеси с относительным временем удерживания около 1,1 должно быть не менее 1,5.

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

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования:

– любая примесь - не более 0,7 %;

– сумма примесей - не более 3,0 %.

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 7,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

Хроматографируют раствор стандартного образца эмиделтида и испытуемый раствор.

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

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) эмиделтида должен быть не более 2,0;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика эмиделтида должно быть не более 2,0 % (6 определений);

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эмиделтида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание эмиделтида C35H48N10O15 в субстанции в процентах в пересчете на сухое вещество (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эмиделтида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика эмиделтида на хроматограмме раствора стандартного образца эмиделтида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца эмиделтида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание эмиделтида в стандартном образце эмиделтида, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре не выше 15 °С.