**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Пальмы семян масло жирное+Сои культурной семян масло жирное, эмульсия для инфузий**  ***Palmaе semenum oleum pingue+Glycine max semenum oleum pingue,***  ***emulsum pro infusionibus*** | **ФС**  **Вводится впервые** |

**ТАТЬЯ**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат на Пальмы семян масло жирное+Сои культурной семян масло жирное, эмульсия для инфузий. Лекарственный препарат должен соответствовать требованиям ОФС "Эмульсии", ОФС "Лекарственные средства для парентерального применения" и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % пальмы семян масла жирного, не менее 95,0 % и не более 105,0 % сои культурной семян масла жирного от заявленного количества.

**Описание**. Белая с желтоватым оттенком эмульсия.

**Подлинность**.

***Газовая хроматография***

Времена удерживания основных пиков метиловых эфиров жирных кислот в испытуемом растворе должны соответствовать временам удерживания пиков метиловых эфиров каприловой, каприновой, пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и линоленовой кислот раствора СО сои культурной семян масла жирного и СО пальмы семян масла жирного, полученных для количественного определения.

**pH.** От 6,0 до 8,8. В соответствие с требованиями ОФС "Ионометрия", метод 3.

**Кислотное число.** Не более 1,0. В соответствии с требованиями ОФС "Кислотное число".

**Перекисное число**. Не более 0,6. В соответствии с требованиями ОФС "Перекисное число", метод 1.

**Размер частиц**. Частиц размером 1 мкм и более должно быть не более 3 % от общего количества частиц размером 0,5 мкм и более. В соответствие с требованиями ОФС "Эмульсии".

**Механические включения**

***Невидимые.*** В соответствии с требованиями ОФС "Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения".

**Родственные примеси**

***Свободные жирные кислоты.***Не более 0,07 мЭкв свободных жирных кислот на 1 г суммы номинального содержания пальмы семян масла жирного и номинального содержания сои культурной семян масла жирного в препарате. Определение проводят методом кислотно-основного титрования.

*Приготовление растворов.*

*Смесь растворителей.* В делительной воронке смешивают н-гептан, изопропиловый спирт и воду (400:400:200). После раздела фаз отбрасывают нижнюю (водную фазу). Верхнюю (гептановую) фазу фильтруют через бумажный фильтр "синяя лента" с 40 г безводного натрия сульфата. Обезвоженную гептановую фазу используют в качестве растворителя.

Срок годности раствора не более 7 сут при хранении в прохладном месте.

*0,02 М раствор калия гидроксида спиртовой*. 4,0 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом 96 %, свободным от альдегидов, до метки и перемешивают.

*Приготовление колонки:* 10 г силикагеля для колоночной хроматографии с размером частиц 6 нм смешивают с 50 мл гептана в колбе со шлифом и нагревают при 110 0С в течение не менее 1 ч. Полученной суспензией заполняют хроматографическую колонку диаметром 2-3 см на высоту слоя 5-6 см. Пропускают через полученный слой 40 мл гептана и заполняют колонку гептаном на высоту около 0,5 см над силикагелем.

20,0 мл препарата помещают во колбу вместимостью 100 мл и лиофилизируют. Полученный лиофилизат растворяют в 30 мл растворителя и переносят раствор в колонку. Промывают колбу тремя порциями по 30 мл растворителя и переносят смывы в колонку, давая каждой порции стечь до основания колонки, перед добавлением следующей.

Элюат общим объемом 120 мл собирают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 0,5 мл фенолфталеина, барботируют раствор азотом и титруют 0,02 М раствором калия гидроксида спиртовым до появления светло-розового окрашивания неисчезающего в течение 10 с при перемешивании.

Параллельно проводят контрольный опыт: к 120 мл смеси растворителей прибавляют 0,5 мл фенолфталеина, барботируют раствор азотом и титруют 0,02 М раствором калия гидроксида спиртовым до появления светло-розового окрашивания неисчезающего в течение 10 с при перемешивании.

Содержание свободных жирных кислот в препарате мЭкв на 1 г сумма номинального содержания пальмы семян масла жирного и номинального содержания сои культурной семян масла жирного (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | − | объем 0,02 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование испытуемого раствора мл; |
|  | *Vo* | − | объем 0,02 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование контрольного раствора мл; |
|  | *с1* | − | номинальное содержание сои культурной семян масла жирного в препарате, г на 1000 мл; |
|  | *сo* | − | номинальное содержание триглицеридов средней цепи в препарате, г на 1000 мл; |
|  | *К* | − | поправочный коэффициент к титру 0,02 М раствора калия гидроксида спиртового; |
|  | *20* | − | объем препарата, взятый на анализ, мл. |
|  |  |  |  |

***Лизофосфатидилхолин.*** Содержание лизофосфатидилхолина должно быть не более 3 %. Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографией.

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Точный объем препарата, эквивалентную 0,2 г субстанции (пальмы семян масло жирное+сои культурной семян масло жирное) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора 2-пропанолом до метки и перемешивают на магнитной мешалке при 500 об/мин в течение 20 мин или на ультразвуковой бане.

*Раствор стандартного образца (СО) лизофосфатидилхолина*. Около 23 мг (точная навеска) СО лизофосфатидилхолина (CAS N9008-30-4) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл 2-пропанола и растворяют в течение 20 мин на магнитной мешалке при 500 об/мин или на ультразвуковой бане. Раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 2-пропанолом до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца фосфатидилхолина (CAS N97281-44-2) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл 2-пропанола, растворяют на магнитной мешалке при 500 об/мин в течение 20 мин или на ультразвуковой бане. К полученному раствору прибавляют 1,0 мл раствора СО лизофосфатидилхолина, доводят объем раствора 2-пропанолом до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, толщина слоя 5 мкм |
| Подвижная фаза | 2-пропанол – вода – гексан (700:200:100) |
| Температура колонки, °С | 25 |
| Скорость потока, мл/мин | 1,0 |
| Детектор | светорассеяния |
| Объем вводимой пробы, мкл | 50 |
| Время хроматографирования, мин | 20 |

Хроматографируют раствор стандартного образцализофосфатидилхолина, испытуемый раствор, получая не менее 6 хроматограмм, и вычисляют среднее значение площади пиков.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная для пика лизофосфатидилхолин на хроматограмме раствора стандартного образцализофосфатидилхолина, должна быть не менее 1000 теоретических тарелок;

- фактор асимметрии, рассчитанный для пика лизофосфатидилхолина на хроматограмме раствора стандартного образцализофосфатидилхолина, должен быть не менее 0,5 и не более 2,0;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков лизофосфатидилхолина на хроматограмме раствора стандартного образцализофосфатидилхолина должен быть не более 5 % (6 введений);

- разрешение между пиками фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должно быть не менее 2,0;

- отношение сигнал/шум пика лизофосфатидилхолина на хроматограмме раствора стандартного образцализофосфатидилхолина должен быть не менее 10,0.

Содержание лизофосфатидилхолина в препарате относительно номинального содержания фосфолипидов в 1 мл препарата в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где: *S1* – средняя площадь пика лизофосфатидилхолина на хроматограмме испытуемого раствора;

*S01* – средняя площадь пика лизофосфатидилхолина на хроматограммах раствора стандартного образцализофосфатидилхолина;

*а1* – навеска СО лизофосфатидилхолина, мг;

*Р* – содержание основного вещества в СО лизофосфатидилхолина, %;

*V* – объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл;

*L* – номинальное значение содержания фосфолипидов в 1 мл препарата, мл/мл.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального в соответствии с требованиями ОФС "Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения".

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным в соответствии с требованиями ОФС "Аномальная токсичность". Тест-доза – 0,5 мл препарата внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным в соответствии с требованиями ОФС "Стерильность".

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 5,8 ЕЭ/мл препарата. Для проведения испытаний 0,5 мл препарата, нагретого до 60 оС, смешивают с 0,5 мл воды для БЭТ. После интенсивного перемешивания центрифугируют смесь при 2300 об/мин в течение 10 мин. Анализируют водную фазу после разделения раствора на две фазы.

**Количественное определение**

***Пальмы семян масло жирное***

*Приготовление растворов*

*Триметилсульфония гидроксида раствор.* 0,188 г триметилсульфония гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 120 мг (точная навеска) метилундеканоата (CAS N1731-86-8), помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл трет-бутилметилового эфира, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца (СО) пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного.* Около 53,0 мг (точная навеска) СО пальмы семянмасла жирного (CAS N438544-49-1) и около 63,0 мг (точная навеска) СО сои культурной семян масла жирного (CAS N8001-22-7) растворяют в 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. К 100 мкл полученного раствора добавляют 50 мкл триметилсульфония гидроксида раствора, разбавляют до 500 мкл трет-бутилметиловым эфиром, тщательно укупоривают и нагревают в водяной бане при 70-75 оС в течение 45 мин.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, эквивалентную 80 мг субстанции (пальмы семян масло жирное+сои культурной семян масло жирное), помещают пробирку с завинчивающейся пробкой, прибавляют 10,0 раствора внутреннего стандарта, тщательно перемешивают и помещают на ультразвуковую баня на 15 мин, затем добавляют 1,5 г натрия сульфата безводного, снова тщательно перемешивают и дают соли выпасть в осадок. К 100 мкл надосадочной жидкости добавляют 50 мкл триметилсульфония гидроксида раствора, разбавляют до 500 мкл трет-бутилметиловым эфиром, тщательно укупоривают и нагревают в водяной бане при 70-75 оС в течение 45 мин.

*Условия хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка капиллярная | | 30 м × 0,53 мм,  полиэтиленгликоль 20000,  толщина слоя 1мкм |
| Газ-носитель | | гелий |
| Деление потока | | 1:10 |
| Скорость газа-носителя, мл/мин | | 100,0 |
| Детектор | | пламенно-ионизационный |
| Объем вводимой пробы, мкл | | 1 |
| Температура | | |
|  | Время, мин | Температура |
| Колонка | 0 - 4  4 - 15  15 - 19 | 70 °C  70 °С → 230 °С (15 °С/ мин)  230 °С |
| Инжектор |  | 250 |
| Детектор |  | 275 |

Хроматографируют триметилсульфония гидроксида раствор, раствор внутреннего стандарта, раствор СО сои культурной семян масла жирного и СО пальмы семян масла жирного и испытуемый раствор.

Порядок выхода пиков: метиловый эфир каприловой кислоты, метиловый эфир каприновой кислоты, метиловый эфир ундекановой кислоты, метиловый эфир пальмитиновой кислоты, метиловый эфир стеариновой кислоты, метиловый эфир олеиновой кислоты, метиловый эфир линолевой кислоты, метиловый эфир линоленовой кислоты.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного выполняются следующие условия:

- разрешение между пиками метилового эфира стеариновой кислоты и пиком метилового эфира олеиновой кислоты на хроматограмме раствора должно составлять не менее 1,25;

- фактор асимметрии пиков метиловых эфиров жирных кислот должен быть не более 2;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков метиловых эфиров жирных кислот к площади пика метилундеканоата должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пикам метиловых эфиров жирных кислот, должна быть не менее 30000 теоретических тарелок;

- на хроматограмме раствора внутреннего стандарта не наблюдаются пиков, соответствующих пикам метиловых эфиров жирных кислот на хроматограмме раствора стандартных образцов метиловых эфиров жирных кислот.

Концентрацию пальмы семян масла жирногов растворе СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного в мг/мл () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | – | навеска СО пальмы семян масла жирного; |
|  | *P* | – | содержание пальмы семян масла жирного в стандартном образце, %; |

Фактор отклика пальмы семян масла жирного () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *Sвс* | – | площадь пика метилундеканоата на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного; |
|  | *Сp* | – | концентрация пальмы семян масла жирного в растворе СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного, мг/мл; |
|  |  | – | сумма площадей пиков метиловых эфиров каприловой и каприновой кислот на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного. |

Содержание пальмы семян масла жирногов растворе СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | – | сумма площадей пиков метиловых эфиров каприловой и каприновой кислот на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного; |
|  |  | – | фактор отклика пальмы семян масла жирного; |
|  | *Sвс* | – | площадь пика метилундеканоата на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного. |

Содержание пальмы семян масла жирного в препарате в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | – | сумма площадей пиков метиловых эфиров каприловой и каприновой кислот на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | фактор отклика пальмы семян масла жирного; |
|  |  | – | плотность препарата, г/мл; |
|  | *Sxвс* | – | площадь пика метилундеканоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | концентрация разведения испытуемого раствора в 1 мг эмульсии на 1 мг испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количествопальмы семян масло жирное в препарате, г/л. |

***Сои культурной семян масло жирное***

Концентрацию триглицеридов сои культурной семян масла жирногов растворе СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного в мг/мл () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | – | навеска СО сои культурной семян масла жирного; |
|  | *P* | – | содержание триглицеридов сои культурной семян масла жирного в стандартном образце, %; |

Фактор отклика триглицеридов сои культурной семян масла жирного () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *Sвс* | – | площадь пика метилундеканоата на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного; |
|  | *Сg* | – | концентрация триглицеридов сои культурной семян масла жирного в растворе СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного, мг/мл; |
|  |  | – | сумма площадей пиков метиловых эфиров пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и линоленовой кислот на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного. |

Содержание триглицеридов сои культурной семян масла жирногов растворе СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | – | сумма площадей пиков метиловых эфиров пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и линоленовой кислот на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного; |
|  |  | – | фактор отклика триглицеридов сои культурной семян масла жирного; |
|  | *Sвс* | – | площадь пика метилундеканоата на хроматограмме раствора СО пальмы семян масла жирного и СО сои культурной семян масла жирного. |

Содержание триглицеридов сои культурной семян масла жирного в препарате в г/л () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | – | сумма площадей пиков метиловых эфиров пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и линоленовой кислот на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | фактор отклика триглицеридов сои культурной семян масла жирного; |
|  |  | – | плотность препарата, г/мл; |
|  | *Sxвс* | – | площадь пика метилундеканоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | концентрация разведения испытуемого раствора в 1 мг эмульсии на 1 мг испытуемого раствора. |

Содержание сои культурной семян масла жирного в препарате в процентах от заявленного количества () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: |  | – | содержание триглицеридов сои культурной семян масла жирного в препарате, г/л; |
|  |  | – | концентрация эквивалентов триглицеридов сои культурной семян масла жирного в эмульгаторе, г/л; |
|  | *L* | – | заявленное количествосои культурной семян масло жирное в препарате, г/л. |

**Хранение.** В соответствии с требованиями ОФС "Хранение лекарственных средств".