**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат** |  | **ФС** |
| **Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат** |  |  |
| **Threonyl-glutamyl-lysyl-lysyl-arginyl-arginyl-glutamyl-threonyl-valyl-glutamyl-arginyl-glutamyl-lysyl-glutamatum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

L-Треонил-L-глутамил-L-лизил-L-лизил-L-аргинил-L-аргинил-L-глутамил-L-треонил-L-валил-L-глутамил-L-аргинил-L-глутамил-L-лизил-L-глутаминовая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C74H132N26O27 | М.м. 1818,0 |

Cодержит не менее 76,0 % треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат C74H132N26O27 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей и уксусной кислоты вещество.

**Описание.** Белый аморфный порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М, практически нерастворим в диметилформамиде.

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата на хроматограмме раствора стандартного образца треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От -75,0 до -62,0 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей и уксусной кислоты вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 20 мг субстанции в 10 мл воды, 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).

**pH.** От 4,0 до 6,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,0 мл трифторуксусной кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,0 мл трифторуксусной кислоты, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата 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, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 95 → 75 | 5 → 25 |
| 15–17 | 75 → 20 | 25 → 80 |
| 17–18 | 20 | 80 |
| 18–20 | 20 → 95 | 80 → 5 |
| 20–35 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Времена удерживания соединений.* Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат – около 10 мин.

*\*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата должно быть не менее 10.

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

- любая примесь – не более 2,0 %;

- сумма примесей – не более 6,0 %.

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

**Вода.** Не более 10,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**Уксусная кислота.** Не более 8,0 %. (ОФС «Определение уксусной кислоты в синтетических пептидах»).

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**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 треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата должен быть не более 2,0;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата C74H132N26O27 в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей и уксусной кислоты вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата на хроматограмме раствора стандартного образца треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *A* | – | содержание уксусной кислоты в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата в стандартном образце треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамата, %. |

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

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