МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Десмопрессина ацетат** |  | **ФС.2.1.0660** |
| **Десмопрессин** |  |  |
| **Desmopressini acetas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C46H64N14O12S2·*x*C2H4O2 | М.м. 1069,2 (основание) |
| [16679-58-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*S1*,*S6*-Цикло[(3-сульфанилпропаноил)-L-тирозил-L-фенилаланил-L-глутаминил-L-аспарагинил-L-цистеинил-L-пролил-D-аргинилглицинамида] ацетат.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % десмопрессина C46H64N14O12S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей и уксусной кислоты вещество.

СВОЙСТВА

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

Растворимость. Растворим в воде, в спирте 96 % и уксусной кислоте ледяной.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. Аминокислотный состав*. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аминокислотный анализ» (гидролиз по методу 1, анализ по методу 1, 2, 3 или 4). Относительное содержание каждой аминокислоты рассчитывают в мольных долях, принимая за единицу одну шестую суммарного мольного содержания аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина, глицина, аргинина и фенилаланина, по формуле:

|  |
| --- |
| $$X=\frac{n\_{i}∙6}{\sum\_{}^{}n(Asp,Glu,Pro,Gly,Arg,Phe)} ,$$ |
| где | *ni* | – | количество молей соответствующей аминокислоты, мкмоль; |
|  | $$\sum\_{}^{}n(Asp,Glu,Pro,Gly,Arg,Phe)$$ | – | сумма мольного содержания аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина, глицина, аргинина и фенилаланина, мкмоль |

Относительное содержание аминокислот должно быть в следующих пределах: аспарагиновая кислота 0,90 до 1,10; глутаминовая кислота от 0,90 до 1,10; пролин от 0,90 до 1,10; глицин 0,90 до 1,10; аргинин от 0,90 до 1,10; фенилаланин 0,90 до 1,10; тирозин от 0,70 до 1,05; полуцистин 0,30 до 1,05. Лизин, изолейцин и лейцин должны отсутствовать (не более 0,01). Остальные аминокислоты (треонин, серин, аланин, валин, метионин и гистидин) могут присутствовать не более чем в следовых количествах (не более 0,03).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –72 до –82 в пересчёте на безводное и свободное от уксусной кислоты и остаточных органических растворителей вещество (0,2 % раствор субстанции в уксусной кислоте раствора 1 %, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 50 мг субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

pH раствора. От 3,5 до 6,5 (0,1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаз А (ПФА).* 0,067 М фосфатный буферный раствор рН 7,0.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Ацетонитрил—ПФА 500:500.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 5 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца окситоцин/десмопрессин валидационной смеси растворяют в 0,5 мл воды.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 120 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 76 | 24 |
| 4–18 | 76 → 58 | 24 → 42 |
| 18–35 | 58 → 48 | 42 → 52 |
| 35–40 | 48 → 76 | 52 → 24 |
| 40–50 | 76 | 24 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Десмопрессин – 1 (около 16 мин); окситоцин – около 1,06.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками десмопрессина и окситоцина должно быть не менее 1,5;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика десмопрессина должно быть не более 10,0 % (5 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика окситоцина должно быть не более 10,0 % (5 введений).

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от суммы площадей всех пиков.

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 20 мг (точная навеска) субстанции.

**Уксусная кислота**. От 3,0 до 8,0 % (ОФС «Определение уксусной кислоты в синтетических пептидах»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в смеси ПФБ—ПФА 5:95 и доводят объём раствора той же смесью до метки.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 500 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями:

*Подвижная фаза.* ПФА—ПФБ 60:40.

*Раствор стандартного образца десмопрессина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца десмопрессина, прибавляют 15 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца десмопрессина и испытуемый раствор.

*Время удерживания* десмопрессина – около 5 мин.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика десмопрессина должно быть не более 10,0 % (5 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику десмопрессина, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

Содержание десмопрессина C46H64N14O12S2 в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей и уксусной кислоты вещество (*X*) вычисляют по формуле:

|  |
| --- |
| $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W-A)} ,$$ |
| где | *S*1 | – | площадь пика десмопрессина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика десмопрессина на хроматограмме раствора стандартного образца десмопрессина; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца десмопрессина, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *A* | – | содержание уксусной кислоты в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание десмопрессина в фармакопейном стандартном образце десмопрессина, %. |

ХРАНЕНИЕ

В сухом защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\*Испытания проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.