**Октреотида ацетат,**

**раствор для инъекций ФС**

**Октреотид,**

**раствор для инъекций Взамен ВФС 42-3553-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат октреотида ацетат, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Cодержит октреотида ацетат C49H66N10O10S2·nC2H4O2 в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества октреотида C49H66N10O10S2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность***. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания октреотида на хроматограмме раствора стандартного образца октреотида ацетат (Б) (раздел «Количественное определение»).

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

**Цветность раствора**. Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 3,9 до 5,0 (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.

*Растворитель.* Вода–уксусная кислота ледяная 1000:1.

*Подвижная фаза А (ПФА*). Вода–ацетонитрил–трифторуксусная кислота–триэтиламин 920:80:1:0,5.

*Подвижная фаза А (ПФБ*). Вода–ацетонитрил–трифторуксусная кислота–триэтиламин 550:450:0,9:0,5.

*Испытуемый раствор*. При необходимости препарат разводят растворителем до концентрации октреотида 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца октреотида ацетата (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца октреотида ацетата и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца октреотида ацетата (А) и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца октреотида ацетата (А) и доводят объем раствора растворителем до метки. В стеклянный флакон с завинчивающейся крышкой помещают 2,0 мл полученного раствора и 2,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты. Выдерживают флакон в течение 2 ч при 80 °C. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 2,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 7,5 × 0,46 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–25 | 95→10 | 5→90 | Линейный градиент |
| 25–26 | 10→95 | 90→5 | Линейный градиент |
| 26–30 | 95 | 5 | Изократический |

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

*Времена удерживания компонентов.* Октреотид – около 13 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиком октреотида и пиком с относительным временем удерживания 1,04 должно быть не менее 1,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика октреотида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырехкратную площадь пика октреотида на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых составляет менее 0,2 площади пика октреотида на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 466 ЕЭ на 1 мг октреотида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Испытуемый раствор*. При необходимости препарат разводят растворителем до концентрации октреотида 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца октреотида ацетата (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца октреотида ацетата (А) и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца октреотида ацетата (Б).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца октреотида ацетата (Б):

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) октреотида должен быть не более 2,0.

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

Содержание октреотида C49H66N10O10S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика октреотида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика октреотида на хроматограмме раствора стандартного образца октреотида ацетата (Б); |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца октреотида ацетата, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения препарата; |
|  | *P* | – | содержание октреотида в стандартном образце октреотида ацетата, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание октреотида в препарате, мг/мл; |

**Хранение**. При температуре от 2 до 8 °C, в защищённом от света месте.

\*В случае, если содержание какой-либо примеси или их сумма влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют «Раствор плацебо». Для приготовления плацебо используют навески всех вспомогательных веществ в том же соотношении, как и при приготовлении препарата. Для проведения испытания готовят «Раствор плацебо» по той же схеме, как описано для «Испытуемого раствора».