**Октреотида ацетат ФС**

**Октреотид**

**Octreotidi acetas Вводится впервые**

*S2*,*S7*-Цикло{D-фенилаланил-L-цистеинил-L-фенилаланил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-*N*1-[(2*R*,3*R*)-1,3-дигидроксибутан-2-ил]-L-цистеинамида} ацетат



|  |  |
| --- | --- |
| C49H66N10O10S2·*x*C2H4O2 | М.м. 1019,3 (основание) |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % октреотида C49H66N10O10S2 в пересчёте на безводное и свободное от уксусной кислоты вещество.

**Описание**. Лиофилизированный порошок белого цвета, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, изотоническом растворе натрия хлорида 0,9 %, 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты; мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

**Подлинность.** *1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца октреотида.

*2. Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца октреотида, приготовленных для количественного определения, в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы, минимумы и перегибы при одних и тех же длинах волн.

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

**\*Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (0,01 % раствор в воде, ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность.** Препарат должен быть бесцветным (0,01 % раствор в воде, ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Удельное вращение.** От –52,0 до –62,0 в пересчете на сухое вещество (0,5 % раствор в уксусной кислоте ледяной, ОФС «Поляриметрия»).

**pH.** От 4,5 до 6,5 (0,01 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца октреотида и 10 мг (точная навеска) диацетамидометилоктапептида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки.

*Примечание.*

Примесь диацетамидометилоктапептид: D-Фенилаланил-*S*-(ацетамидометил)-L-цистеинил-L-фенилаланил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-*S*-(ацетамидометил)-*N*-[(2*R*,3*R*)-1,3-дигидроксибут-2-ил]-L-цистеинамид, CAS 10011660.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца октреотида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками октреотида и диацетамидометилоктапептида должно быть не менее 0,9;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков октреотида и диацетамидометилоктапептида должно быть не более 2 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику октреотида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание любой единичной примеси, в том числе диацетамидометилоктапептида в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Sпр* | − | площадь любого дополнительного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sобщ* | − | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

Суммарное содержание примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Sсум* | − | сумма площадей всех дополнительных пиков на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *Sобщ* | − | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примесей.*

– диацетамидометилоктапептид – не более 0,7 %;

– любая единичная неидентифицированная примесь – не более 1,5 %;

– сумма неидентифицированных примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики на хроматограмме испытуемого раствора, выходящие со свободным объемом колонки, а также пики, площадь которых меньше 0,05 % площади пика октреотида.

**Вода.**Не более 7 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Используют около 20 мг (точная навеска) субстанции.

**Уксусная кислота.** От 4,0 до 11, 0 %.Определение проводят методом ГЖХ.

 *Испытуемый раствор*. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. Около 0,5 г (точная навеска) уксусной кислоты ледяной помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая полиэтиленгликолем для газовой хроматографии с толщиной пленки 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Линейная скорость | 1 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °С |
| Колонка | 0–1 | 35 |
| 1–3,6 | 35→100 (25 °С/мин) |
| 3,6–4,6 | 100 |
| 4,6–9,4 | 100→220 (25 °С/мин) |
| Инжектор |  | 200 |
| Детектор |  | 250 |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы.

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) уксусной кислоты должен быть не более 2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика уксусной кислоты должно быть не более 15 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику уксусной кислоты, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание уксусной кислоты в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика уксусной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика уксусной кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a* | – | навеска испытуемой субстанции, г; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца уксусной кислоты, г; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в стандартном образце, %. |

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 11,67 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят раствор препарат с концентрацией 10 мг/мл, затем его разводят не менее чем в 100 раз.

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор pH 3,0*. 6,81 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 700 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0±0,1 потенциометрически, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – буферный раствор pH 3,0 22:78.

*Испытуемый раствор*. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в небольшом количестве воды, доводят объем раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца октреотида*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца октреотида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 42 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца октреотида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) октреотида должен быть не более 1,5;

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

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику октреотида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание октреотида C49H66N10O10S2 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на безводное, свободное от уксусной кислоты вещество, вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика октреотида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика октреотида на хроматограмме раствора стандартного образца октреотида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца октреотида, г; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание октреотида в стандартном образце октреотида, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и уксусной кислоты в субстанции, %. |

**Хранение**. В сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 8 °С.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.