**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Карбетоцин, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Карбетоцин, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Carbetocinum solutio pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат карбетоцин, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества карбетоцина C45H69N11O12S.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

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

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

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным. (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2.)

**рН.** От 3,5 до 5,8. (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения.**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Сумма всех примесей не должна превышать 4,0%.

Сlу9-ОН - карбетоцин - не более 1,0%;

Clu4 - карбетоцин - не более 1,0%;

D-Asn5- карбетоцин - не более 1,5%;

Любой единичной примеси - не более 0,5%.

*Подвижная фаза (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,15 г аммония ацетата и растворяют в 500 мл воды, прибавляют 190 мл ацетонитрила для хроматографии доводят объем раствора водой для хроматографии до метки и перемешивают, фильтруют и дегазируют.

*Подвижная фаза (ПФБ).* Раствор ПФА: ацетонитрил в объемном соотношении 1:1, дегазируют.

*Испытуемый раствор.* Объединенная проба из 10 флаконов. Препарат используют без разведения.

*Раствор стандартного образца карбетоцина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца карбетоцина растворяют в 50 мл растворителя и доводят объём раствора до метки. 1,0 мл мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят растворителем до метки.

Растворитель. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,4 г аммония ацетата и растворяют в воде для хроматографии, прибавляют 6 мл раствора уксусной кислоты 2 %, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивают, фильтруют.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца D-Asn5- карбетоцина, около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца Сlу9-ОН-карбетоцина, около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца С1u4-карбетоцина, растворяют в 50 мл растворителя доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл объем раствора доводят до метки раствором стандартного образца и перемешивают.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца карбетоцина доводят объем раствора до метки растворителем и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 100 → 75 | 0 → 25 |
| 20 – 21 | 75→100 | 25 → 0 |
| 21 – 25 | 100 | 0 |

*Пригодность хроматографической системы*

* фактор асимметрии *(AS)* пика карбетоцина на хроматограмме раствора стандартного образца карбетоцина не менее 0,8 и не более 1,5;
* разрешение *(RS)* между пиком С1у9-ОН-карбетоцина и пиком Glu4-карбетоцина, на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы не менее 9,0;
* разрешение *(RS)* между пиком карбетоцина и пиком D-Asn5-карбетоцина, на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы не менее 2,0;
* отношение сигнал/шум для пика карбетоцина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы не менее 10;
* относительное стандартное отклонение площади пика карбетоцина на хроматограмме раствора стандартного образца не более 2,0 %.

Содержание единичной примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | средняя площадь пика карбетоцина на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца карбетоцина, мл; |
|  | *Р* | − | содержание карбетоцина в стандартногом образце карбетоцина, в процентах; |

Суммарное содержание примесей вычисляют как арифметическую сумму содержания единичных примесей.

На хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики, соответствующие пикам растворителя и пики с площадью менее чем площадь основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2 ЕЭ на 1 мкг карбетоцина. (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Хроматографические условия, приготовление растворов в разделе «Родственные примеси».

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

* фактор асимметрии пика *(AS)* карбетоцина на хроматограмме стандартного раствора (А) не менее 0,8 и не более 1,5;
* относительное стандартное отклонение времени удерживания пика карбетоцина на хроматограмме раствора стандартного образца карбетоцинане более 1,0 %;
* относительное стандартное отклонение площади пика карбетоцина, рассчитанное по серии из 5 хроматограмм раствора стандартного образца не более 1,0%.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика карбетоцина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика карбетоцина на хроматограмме раствора стандартного образца карбетоцина; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца карбетоцина, мл; |
|  | *Р* | − | содержание карбетоцина в стандартногом образце карбетоцина, в процентах; |

**Хранение.** В соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств»