**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Трипторелина ацетат, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Трипторелин, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Triptorelini acetatis lyophilisatum pro suspensio pro injectione intramusculari prolongata** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат трипторелина ацетат, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением. Представляет собой стерильный лиофилизат, содержащий трипторелина ацетат и вспомогательные вещества, в том числе сополимер молочной и гликолевой кислот. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Суспензии», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит трипторелина ацетат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества трипторелина C64H82N18O13.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Лиофилизаты».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика трипторелина на хроматограмме раствора стандартного образца трипторелина (раздел «Однородность дозирования»).

**Размер частиц.** В соответствии с ОФС «Суспензии».

**Проходимость через иглу.** В соответствии с ОФС «Суспензии».

**Седиментационная устойчивость.** Не менее 1 мин. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии».

**рН.** От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3). К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и встряхивают.

**Механические включения.** К содержимому флакона прибавляют 5 мл хлорной кислоты и перемешивают до полного растворения, но не менее 30 мин.

*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»).

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 300 мл воды, 7,85 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки. К 700 мл полученного раствора прибавляют 100 мл ацетонитрила, перемешивают и доводят значение pH до 2,50±0,05 триэтиламином.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 100:900.

*Растворитель.* Ацетонитрил—фосфорная кислота разведенная 0,1 % 20:80.

*Испытуемый раствор.* Содержимое флакона измельчают с помощью стеклянной палочки до состояния мелкодисперсного порошка и переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией трипторелина около 0,19 мг/мл. Промывают флакон 4 мл ацетонитрила, помещая смывы в ту же мерную колбу, и выдерживают смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Промывают флакон 4 мл фосфорной кислоты разведенной 0,1 %, объединяя смывы в мерной колбе, и перемешивают до получения гомогенной суспензии. Доводят объём раствора фосфорной кислотой разведенной 0,1 % до метки, перемешивают, центрифугируют при 14500 об/мин в течение 10 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца трипторелина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца трипторелина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца трипторелина, доводят объём раствора водой до метки, прибавляют 0,1 мл натрия гидроксида раствор 1 М, взбалтывают, выдерживают при 60 °C в течение 15 мин при постоянном перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 50 мкл фосфорной кислоты разведенной 10 % и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, с размером пор 30 нм, 5 мкм; |
| Температура колонки | 42 °C; |
| Температура образца | 5 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл – раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы;  100 мкл – остальные растворы; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

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

*Время удерживания соединений.* Трипторелин – около 20 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика трипторелина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками трипторелина и примеси с относительным временем удерживания около 0,91 должно быть не менее 1,9.

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* трипторелина должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика трипторелина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

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

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до получения гомогенной суспензии. Полученную суспензию количественно переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией трипторелина около 0,04 мг/мл, прибавляют ацетонитрил в объёме 35 % от объёма мерной колбы, перемешивают при 200 об/мин в течение 1 мин, прибавляют фосфорной кислоты разведенной 0,1 % до заполнения около 90 % объёма мерной колбы, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч, доводят объём раствора фосфорной кислотой разведенной 0,1 % до метки, перемешивают, центрифугируют при 14500 об/мин в течение 10 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца трипторелина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца трипторелина, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца трипторелина и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* трипторелина должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика трипторелина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание трипторелина C64H82N18O13 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика трипторелина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика трипторелина на хроматограмме раствора стандартного образца трипторелина; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца трипторелина, мг; |
|  | *P* | – | содержание трипторелина в стандартном образце трипторелина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество трипторелина в одном флаконе, мг. |

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 90 ЕЭ на 1 мг трипторелина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). В случае необходимости, испытание выполняют, используя буфер эндотоксин-специфичный (блокатор бета-глюканов).

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

**Количественное определение.** Используют среднее значение из десяти индивидуальных результатов, полученных в испытании «Однородность дозирования».

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