**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат октреотида ацетат, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением. Представляет собой стерильный лиофилизат, содержащий октреотида 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 октреотида ацетат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества октреотида C49H66N10O10S2.

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

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

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

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

**Седиментационная устойчивость.** Не менее 5 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»).

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*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 октреотида 0,10-0,12 мг/мл, прибавляют ацетонитрил в объёме 35 % от объёма мерной колбы, перемешивают при 200 об/мин в течение 1 часа, прибавляют фосфорной кислоты разведенной 0,1 % до заполнения около 85 % объёма мерной колбы, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин, доводят объём раствора фосфорной кислотой разведенной 0,1 % до метки, центрифугируют при 8000 об/мин в течение 10 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца октреотида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца октреотида, растворяют в фосфорной кислоте разведенной 0,1 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора фосфорной кислотой разведенной 0,1 % до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В стеклянный флакон с завинчивающейся крышкой помещают 2,0 мл раствора стандартного образца октреотида и 2,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М. Выдерживают флакон в течение 2 ч при 80 °C. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 2,0 мл натрия гидроксида раствора 1 М.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора фосфорной кислотой разведенной 0,1 % до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 42 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

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

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

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения:

– *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).

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

*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 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 10,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 4,0 % (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.

*Хроматографические условия*

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

Хроматографируют раствор стандартного образца октреотида и испытуемый раствор.

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; |
|  | *W*1 | – | объём мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца октреотида, мг; |
|  | *P* | – | содержание октреотида в стандартном образце октреотида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество октреотида в одном флаконе, мг. |

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 11,66 ЕЭ на 1 мг октреотида (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 при температуре от 2 до 8 °С.