МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тестостерон [смесь эфиров], раствор для внутримышечного введения масляный** |  | **ФС** |
| **Тестостерон, раствор для внутримышечного введения масляный** |  |  |
| **Testosteroni solutio oleosa pro injectione intramusculari** |  | **Взамен ВФС 42-590-76, ФС 42-2914-92** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тестостерон [смесь эфиров], раствор для внутримышечного введения масляный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям. Раствор содержит тестостерона пропионат, тестостерона фенилпропионат, тестостерона изокапронат и тестостерона деканоат в массовом соотношении 30:60:60:100.

Содержит:

тестостерона пропионат C22H32O3 – не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества;

тестостерона фенилпропионат C28H36O3 – не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества;

тестостерона изокапронат C25H38O3 – не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества;

тестостерона деканоат C29H46O3 – не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества.

**Описание.** Прозрачная маслянистая жидкость светло-жёлтого цвета.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания четырёх основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната и тестостерона деканоата на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пиков тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната и тестостерона деканоата на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

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

**Плотность.** От 0,957 до 0,967 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Кислотное число.** Не более 0,6 (ОФС «Кислотное число»).

**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»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 4 мг тестостерона пропионата, 8 мг тестостерона фенилпропионата, 8 мг тестостерона изокапроната и 13,4 мг тестостерона деканоата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* Около 17 мг (точная навеска) стандартного образца тестостерона и около 17 мг (точная навеска) стандартного образца тестостерона пропионата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 22 мин.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тестостерона пропионат – 1 (около 4,5 мин); тестостерон – около 0,6; тестостерона фенилпропионат – около 1,4; тестостерона изокапронат – около 1,6; тестостерона деканоат – около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тестостерона должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тестостерона пропионата должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Содержание примеси тестостерона в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ·100·1∙1000}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ·20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тестостерона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тестостерона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тестостерона, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание тестостерона в стандартном образце тестостерона, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество действующих веществ в препарате, мг/мл; |
|  | *1000* | − | коэффициент пересчёта г в мг. |

 Содержание любой другой примеси в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ·100·1∙1000}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тестостерона пропионата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тестостерона пропионата, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание тестостерона пропионата в стандартном образце тестостерона пропионата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество действующих веществ в препарате, мг/мл; |
|  | *1000* | − | коэффициент пересчёта г в мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- тестостерон – не более 1,0 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 175 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания 1 мл раствора препарата нагревают до температуры 50 °С и смешивают с 1 мл воды для бактериальных эндотоксинов. Перемешивают масляно-водную смесь в течение 30 секунд при 1000-1500 об/мин. Для анализа используют водную фазу после полного разделения смеси.

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

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

*Стандартный раствор.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца тестостерона пропионата, около 40 мг (точная навеска) стандартного образца тестостерона фенилпропионата, около 40 мг (точная навеска) стандартного образца тестостерона изокапроната и около 67 мг (точная навеска) стандартного образца тестостерона деканоата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в этаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора эталоном до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками тестостерона фенилпропионата и тестостерона изокапроната должно быть не менее 1,9;

- *фактор асимметрии пика (AS)* каждого из действующих веществ должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика каждого из действующих веществ должно быть не более 1,5 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику каждого из действующих веществ, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание тестостерона пропионата C22H32O3, тестостерона фенилпропионата C28H36O3, тестостерона изокапроната C25H38O3 и тестостерона деканоата C29H46O3 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ·100·5∙1000}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ·200}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната или тестостерона деканоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната или тестостерона деканоата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната или тестостерона деканоата, мг, соответственно; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната или тестостерона деканоата в стандартном образце тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната или тестостерона деканоата, соответственно, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество тестостерона пропионата, тестостерона фенилпропионата, тестостерона изокапроната или тестостерона деканоата в препарате, соответственно, мг/мл; |
|  | *1000* | − | коэффициент пересчёта г в мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».