**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бусерелина ацетат, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением. Представляет собой стерильный лиофилизат, содержащий бусерелина 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 бусерелина ацетат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества бусерелина C60H86N16O13.

**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 бусерелина на хроматограмме раствора стандартного образца бусерелина (раздел «Однородность дозирования»).

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

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

**Седиментационная устойчивость**. Не менее 3 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±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 220:780.

*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 бусерелина около 0,04 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, перемешивают, центрифугируют при 8000 об/мин в течение 10 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца бусерелина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца бусерелина, растворяют в фосфорной кислоте разведенной 0,1 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 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 растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца примеси А бусерелина растворяют в ПФ для получения раствора с концентрацией примеси А около 1 мг/мл. К полученному раствору прибавляют равный объём раствора стандартного образца бусерелина.

*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.

Примечание:

Примесь А: [2-D-гистидин]бусерелин (CAS 1872434-99-5).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, с размером пор 30 нм, 5 мкм; |
| Температура колонки | 42 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Бусерелин – 1,0 (около 10 мин); примесь A – около 0,91.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и бусерелина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика бусерелина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бусерелина 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 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет 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.

Хроматографируют раствор стандартного образца бусерелина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бусерелина *относительное стандартное отклонение* площади пика бусерелина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание бусерелина C60H86N16O13в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙W\_{1}∙10}{S\_{0}∙L∙100∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙W\_{1}}{S\_{0}∙L∙250}$$

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 55,5 ЕЭ на 1 мг бусерелина (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.