**Золедроновая кислота, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для инфузий**

**Золедроновая кислота,**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат золедроновая кислота, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям. Препарат получают лиофилизацией из раствора, содержащего необходимое количество золедроновой кислоты и вспомогательных веществ.

Cодержит количество золедроновой кислоты, эквивалентное не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества золедроновой кислоты С5H10N2O7P2·H2O в одном флаконе.

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

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

**Время растворения.** Не более 60 с. К содержимому флакона с помощью шприца по стенке прибавляют 5,0 мл воды для инъекций и осторожно круговыми движениями помешивают флакон до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,7 до 7,0 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», 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»).

*Подвижная фаза* *(ПФ)*. Около 0,68 (точная навеска) калия фосфорнокислого однозамещенного и около 1,93 г (точная навеска) тетрабутиламмония гидросульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, доводят pH 2 М раствором калия гидроксида до 7,0±0,05. Доводят объём раствора водой до метки и перемешивают (раствор А).

800 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 100 мл ацетонитрила, 60 мл метанола и тщательно перемешивают. Доводят объём раствора раствором А до метки. Перед использованием подвижную фазу отстаивают не менее суток в пластиковой посуде. Срок годности раствора – 7 дней.

*Испытуемый раствор*. Препарат в исходном флаконе растворяют в 2 мл ПФ. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, трижды промывают флакон ПФ, каждый раз по 2 мл, помещая смывы в мерную колбу с основным раствором. Содержимое колбы тщательно перемешивают и обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Доводят температуру раствора до комнатной, а затем доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца золедроновой кислоты*. Около 43 мг (точная навеска) стандартного образца золедроновой кислоты моногидрата, предварительно растёртого в фарфоровой ступке до состояния мелкодисперсного порошка, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл ПФ и обрабатывают на ультразвуковой бане до полного растворения навески. Доводят температуру раствора до комнатной и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм;  |
| Температура колонки |  | 40 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 223 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | двукратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца золедроновой кислоты.

Определяют площади дополнительных пиков на хроматограмме испытуемого раствора. При этом не учитывают пики, выходящие со свободным объёмом колонки, пики, с относительным временем удерживания менее 0,5 и более 1,2 относительно времени удерживания основного пика, а также пики, площадь которых меньше 0,2 % площади пика золендроновой кислоты.

Содержание любой единичной неидентифицированной примеси (*Xi*) в процентах оценивают по методу внутренней нормализации площадей пиков как средний результат трех независимых определений с помощью компьютеризированного интегратора или по формуле:

$$Х=\frac{S\_{i}∙100}{S\_{общ}}$$

где: *S*i – площадь любого дополнительного пика на хроматограмме испытуемого раствора;

*S*общ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Суммарное содержание примесей (*X*), в процентах, вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{\sum\_{}^{}S\_{i}∙100}{S\_{общ}}$$

где: $\sum\_{}^{}S\_{i}$ – сумма площадей всех дополнительных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, исключая пики, выходящие со свободным объёмом колонки, пики, с относительным временем удерживания менее 0,5 и более 1,2 относительно времени удерживания основного пика, а также пики, площадь которых меньше 0,2 % площади пика золедроновой кислоты;

*S*общ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Содержание любой неидентифицированной примеси должно быть не более 0,5 %.

Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,5 %.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца золедроновой кислоты::

- относительное стандартное отклонение площади пика золедроновой кислоты должно быть не более 2,0 %;

- коэффициент асимметрии пика золедроновой кислоты должен быть не менее 0,7 и не более 2,5.

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику золедроновой кислоты должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

**Вода.** Не более 7,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 43,7 ЕЭ на 1 мг золедроновой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

Содержание золедроновой кислоты (*Xi*)в процентах, в индивидуальном флаконе (i) относительно содержания, указанного на этикетке, рассчитывают формуле:

$$Х=\frac{S∙a\_{0}∙P∙10}{S\_{0}∙L∙100}=\frac{S∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙10}$$

где: *S* – площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

*S0* – площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца золедроновой кислоты;

*a0 –* навеска стандартного образца золедроновой кислоты моногидрата, мг;

*P –* содержание золедроновой кислоты в стандартном образце золедроновой кислоты, %;

*L –* содержание золедроновой кислоты во флаконе, указанное на этикетке, мг.

За результат количественного определения принимают среднее значение, полученное из 10 определений.

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