**Золедроновая кислота, концентрат для ФС**

**приготовления раствора для инфузий**

**Золедроновая кислота, концентрат для**

**приготовления раствора для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат золедроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества золедроновой кислоты C5H10N2O7P2.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

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

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

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном GY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 5,7 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Во избежание неспецифической сорбции золедроновой кислоты на стекле, для приготовления, хранения и ввода в инжектор растворов, содержащих золедроновую кислоту, используют полипропиленовые флаконы. Использование стеклянных мерных колб допустимо при условии того, что полученные растворы переносят в полипропиленовые ёмкости сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* 4,0 г тетрагексиламмония гидросульфата и 11,92 г динатрия гидрофосфата безводного помещают в химический стакан вместимостью 2 л, прибавляют 1,8 л воды, перемешивают до полного растворения навесок. К полученному раствору прибавляют 2,0 мл триэтиламина и 10 мг натрия эдетата, доводят рН раствора потенциометрически фосфорной кислотой концентрированной до 7,0 ± 0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 3 сут при температуре не выше 25 °С.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – буферный раствор 50:950. Срок годности раствора – 3 сут при температуре не выше 25 °С.

*Испытуемый раствор*. Объём препарата, соответствующий около 8 мг субстанции, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора водой до метки. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор*. Около 8 мг (точная навеска стандартного образца золедроновой кислоты, около 12 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А ((1*H*-Имидазол-2-ил)уксусная кислота, CAS 189502-92-9) и около 12 мг (точная навеска) стандартного образца имидазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл воды, обрабатывают ультразвуком до полного растворения навесок и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Около 8 мг (точная навеска) стандартного образца золедроновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл воды, при необходимости обрабатывают ультразвуком до полного растворения навески и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С; |
| Скорость потока |  | 0,8 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы |  | 50 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 60 мин. |

Уравновешивают хроматографическую колонку ПФ до достижения стабильной базовой линии, но не менее 2 ч.

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков используются относительные времена удерживания соединений.

*Относительные времена удерживания соединений*. Золедроновая кислота – 1 (около 24 мин); имидазол – около 0,2; примесь А – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы отношение сигнал *шум (S/N)* для пика золедроновой кислоты должно быть не менее 10:1. На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (R)* между пиками примеси А и имидазола должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) золедроновой кислоты должен быть не более 3,0;

- *факторы асимметрии* пиков (*AS*) примеси А и имидазола должны быть не более 2,0;

- *относительные стандартные отклонения* площади пика золедроновой кислоты, примеси А и имидазола должны быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам золедроновой кислоты, примеси А и имидазола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание каждой идентифицированной примеси (примеси А или имидазола) в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика идентифицированной примеси (примеси А или имидазола) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца соответствующей примеси, мг; |
|  | *V1* | − | объём препарата, мл; |
|  | $$L$$ | − | заявленное количество золедроновой кислоты в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание примеси в соответствующем стандартном образце, %. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из неидентифицированных примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца золедроновой кислоты, мг; |
|  | *V1* | − | объём препарата, мл; |
|  | *L* | − | заявленное количество золедроновой кислоты в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание золедроновой кислоты в стандартном образце золедроновой кислоты, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,2 %;

- имидазол – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей (включая фосфаты и фосфиты) – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание которых составляет менее 0,05 %, а также пики, наблюдаемые на хроматограммах ПФ и воды.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 45 ЕЭ на 1 мг золедроновой кислоты (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание золедроновой кислоты C5H10N2O7P2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца золедроновой кислоты, мг; |
|  | $$V\_{1}$$ | – | объём препарата, мл; |
|  | *P* | – | содержание золедроновой кислоты в стандартном образце золедроновой кислоты, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество золедроновой кислоты в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.