МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гозерелина ацетат, имплантат** |  | **ФС** |
| **Гозерелин, имплантат** |  |  |
| **Goserelini acetatis implantatum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гозерелина ацетат, имплантат. Представляет собой стерильную дисперсию гозерелина ацетата в матрице сополимера молочной и гликолевой кислот. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Имплантаты» и нижеприведенным требованиям.

Содержит гозерелина ацетат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гозерелина C59H84N18O14.

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

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

**Размер имплантата.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Имплантаты».

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Имплантаты». Количество гозерелина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Для снижения микробиологической контаминации лабораторную посуду для буферного и испытуемого растворов предварительно обрабатывают метанолом и термостатируют при температуре 90 °С в течение 2 ч.

***Метод 1.*** Для имплантатов с содержанием гозерелина 3,6 мг.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Сосуд для растворения | склянка с плоским дном из боросиликатного стекла с плотной пластиковой крышкой; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 50 мл; |
| Температура: | 39,0 ± 0,5 °С; |
| Время растворения: | 168 ч; 336 ч; 408 ч; 504 ч; 672 ч. |

*Буферный раствор.* Растворяют 25,8 г динатрия гидрофосфата безводного, 1,92 г лимонной кислоты, 0,2 г натрия азида в 950 мл воды и доводят рН раствора лимонной кислоты раствором 0,1 М или динатрия гидрофосфата раствором 0,1 М до 7,40±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через стерильный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм в стерильную посуду.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения помещают по 5 имплантатов, прибавляют 50 мл среды растворения и помещают сосуд в термостат. Через указанное время сосуды вынимают из термостата и охлаждают в течение 1 ч. В мерные колбы вместимостью 10 мл помещают по 5,0 мл полученных растворов и доводят объем раствора средой растворения до метки. В каждом сосуде для растворения восполняют объём, прибавляя по 5,0 мл среды растворения. Сосуды возвращают обратно в термостат через 2 ч после их изъятия.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Готовят раствор стандартного образца гозерелина в среде растворения с концентрацией гозерелина 0,1 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Буферный раствор.

Измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца гозерелина и испытуемых растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Концентрацию гозерелина в мг/мл (*C*X) в каждом испытуемом растворе вычисляют по формуле:

$$C\_{X}=\frac{A\_{1}∙C\_{0}}{A\_{0}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца гозерелина; |
|  | *С*0 | – | концентрация гозерелина в растворе стандартного образца гозерелина, мг/мл. |

Суммарное количество гозерелина C59H84N18O14, перешедшее в раствор в каждой временной точке, в процентах от заявленного количества (*Х*), вычисляют по формуле:

$$X=\frac{\left(C\_{X}∙50+\sum\_{n=1}^{x-1}(C\_{n}∙V\_{n})\right)∙F∙100}{N∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С*X | **–** | концентрация гозерелина в каждом испытуемом растворе, мг/мл; |
|  | *C*n | **–** | концентрация гозерелина в каждом испытуемом растворе, взятого в *n* временной точке (при n≤X-1), мг/мл; |
|  | *V*n | **–** | объём каждого испытуемого раствора, взятого в *n* временной точке, мл; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *N* | **–** | количество имплантатов, помещаемое в сосуд для растворения; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гозерелина в одном имплантате, мг. |

***Метод 2.***Для имплантатов с содержанием гозерелина 10,8 мг.

Определение проводят в условиях испытания «Метод 1» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Время растворения: | 72 ч; 336 ч; 840 ч; 1344 ч; 2016 ч. |

*Буферный раствор.* Растворяют 8,0 г натрия хлорида, 0,19 г калия дигидрофосфата, 1,38 г динатрия гидрофосфата безводного, 0,2 г натрия азида в 950 мл воды, доводят рН раствора хлористоводородной кислоты раствором 2 М до 7,40±0,05, полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через стерильный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения помещают один имплантат, прибавляют 50 мл среды растворения и помещают сосуд в термостат. Через 72 ч сосуды вынимают из термостата, охлаждают в течение 1 ч и отбирают 5,0 мл полученного раствора. В каждом сосуде для растворения восполняют объём, прибавляя по 5,0 мл подогретой среды растворения. Через 336, 840, 1344 и 2016 ч сосуд вынимают из термостата, охлаждают в течение 1 ч и отбирают по 20,0 мл полученного раствора. В каждом сосуде для растворения восполняют объём, прибавляя по 20,0 мл подогретой среды растворения.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Готовят раствор стандартного образца гозерелина в среде растворения с концентрацией гозерелина 0,1 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Буферный раствор.

Измеряют оптическую плотность каждого испытуемого раствора и раствора стандартного образца гозерелина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Суммарное количество гозерелина C59H84N18O14, перешедшее в раствор в каждой временной точке, в процентах от заявленного количества (*Х*), вычисляют по формулам, приведенным в методе 1.

Суммарное количество гозерелина C59H84N18O14, которое должно перейти в раствор за каждый промежуток времени, в процентах от заявленного количества, указано в таблице.

Таблица.

|  |  |
| --- | --- |
| Время, ч | Количество гозерелина, которое должно перейти в раствор, в процентах от заявленного количества, % |
| 3,6 мг/имплантат  | 10,8 мг/имплантат |
| 72 | – | 5 – 30 |
| 168 | Не более 20 | – |
| 336 | 25 –55 | 10 –45 |
| 408 | 35 –75 | – |
| 504 | 65 –90 | – |
| 672 | 85 –105 | – |
| 840 | – | 15 –60 |
| 1344 | – | 55 –90 |
| 2016 | – | Не менее 70 |

**Родственные примеси**

***Метод 1.***Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ*). Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 730 мл воды, прибавляют 270 мл ацетонитрила, перемешивают и доводят рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 20:80.

*Испытуемый раствор*. Количество имплантатов, соответствующее около 11 мг гозерелина, растворяют в растворителе при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры разводят полученный раствор растворителем до ожидаемой концентрации гозерелина около 1,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Готовят раствор стандартного образца гозерелина в растворителе с концентрацией гозерелина около 0,011 мг/мл.

*Раствор стандартного образца примеси A.* Готовят раствор стандартного образца примеси A гозерелина в растворителе с концентрацией примеси A около 0,1 мг/мл.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 11 мг стандартного образца гозерелина и растворяют в растворителе, обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси A и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца гозерелина и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: [4-D-серин]гозерелин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 60 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца гозерелина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гозерелин – 1 (около 15 мин); примесь A – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) гозерелина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика гозерелина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙V\_{1}∙Р}{S\_{0}∙N∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гозерелина на хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина; |
|  | *N* | − | количество имплантатов, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *V*1 | − | объём разведения испытуемого раствора, мл; |
|  | *C*0 | − | концентрация раствора стандартного образца гозерелина, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание гозерелина в стандартном образце гозерелина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество гозерелина в одном имплантате, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 1,0 %;

– сумма всех примесей – не более 4,0 %.

Не учитывают примеси менее 0,05 %.

***Метод 2.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 143,5 г хлорной кислоты и доводят объем раствора, при постоянном охлаждении, натрия гидроксида раствором 1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 100 мл полученного раствора, прибавляют 800 мл воды, доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 5 М или хлорной кислотой до 2,10±0,05 и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ*). Буферный раствор—ацетонитрил 80:920.

*Испытуемый раствор*. Количество имплантатов, соответствующее около 11 мг гозерелина, растворяют в ПФ при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры разводят полученный раствор ПФ до ожидаемой концентрации гозерелина около 1,1 мг/мл, перемешивают и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Готовят раствор стандартного образца гозерелина в ПФ с концентрацией гозерелина около 0,011 мг/мл.

*Раствор стандартного образца примеси A.* Готовят раствор стандартного образца примеси A гозерелина в ПФ с концентрацией примеси A около 0,2 мг/мл.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 11 мг стандартного образца гозерелина и растворяют в ПФ, обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси A и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца гозерелина и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Выдерживают имплантаты при 90 °С в течение 3,0 ч и охлаждают до комнатной температуры. Эта процедура позволяет получить образец, содержащий полимерный конверт (продукт взаимодействия гозерелина и сополимера молочной и гликолевой кислот) и примесь K. Количество обработанных имплантатов, соответствующее около 11 мг гозерелина растворяют в ПФ при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры разводят полученный раствор ПФ до ожидаемой концентрации гозерелина около 1,1 мг/мл, перемешивают и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин.

Примечание.

Примесь К: 4-*O*-ацетил-L-серин]гозерелин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, силикагель гидрофильный для хроматографии (1), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 90 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, раствор стандартного образца гозерелина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гозерелин – 1 (около 45 мин), полимерный конверт – от 0,1 до 0,6; примесь A – около 0,8; примесь К – около 0,93.

При необходимости допускается изменять соотношение ПФ таким образом, чтобы время удерживания пика гозерелина было в интервале 40-50 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и гозерелина должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) гозерелина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика гозерелина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙V\_{1}∙Р}{S\_{0}∙N∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гозерелина на хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина; |
|  | *N* | − | количество имплантатов, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *V*1 | − | объём разведения испытуемого раствора, мл; |
|  | *C*0 | − | концентрация раствора стандартного образца гозерелина, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание гозерелина в стандартном образце гозерелина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество гозерелина в одном имплантате, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– полимерный конверт – не более 5,5 %;

– примесь K – не более 2,0 %;

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

Не учитывают пик примеси A и примеси менее 0,3 %.

***Метод 3.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 2».

Растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ*). Буферный раствор—ацетонитрил 125:875.

*Испытуемый раствор*. Количество имплантатов, соответствующее около 20 мг гозерелина растворяют в ПФ при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры разводят полученный раствор ПФ до ожидаемой концентрации гозерелина около 2 мг/мл, перемешивают и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Готовят раствор стандартного образца гозерелина в ПФ с концентрацией гозерелина около 0,02 мг/мл.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,5 мл раствора стандартного образца гозерелина и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4 мг стандартного образца гозерелина, прибавляют 0,25 мл трифторуксусной кислоты, выдерживают в течение 24 ч и доводят объем раствора растворителем до метки (раствор содержит гозерелин и примесь В).

Примечание.

Примесь В: [6-*O*-*трет*-бутил-L-серин]гозерелин;

Примесь С: [9-D-пролин]гозерелин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца гозерелина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Примесь В – 1 (от 15 до 20 мин); гозерелин – около 0,75; примесь С – около 1,1.

При необходимости допускается изменять соотношение ПФ таким образом, чтобы время удерживания пика примеси B было в интервале 15-20 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) гозерелина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика гозерелина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙V\_{1}∙Р}{S\_{0}∙N∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси C на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гозерелина на хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина; |
|  | *N* | − | количество имплантатов, взятых для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *V*1 | − | объём разведения испытуемого раствора, мл; |
|  | *C*0 | − | концентрация раствора стандартного образца гозерелина, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание гозерелина в стандартном образце гозерелина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество гозерелина в одном имплантате, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь C – не более 1,0 %.

Примесь C не учитывают, если она менее 0,15 %.

Сумма примесей, определяемых методом 2 и методом 3, – не более 10,0 %.

**Уксусная кислота.** Не более 2,5 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Испытуемый раствор.* Около 55 мг (точная навеска) имплантатов помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл диметилформамида, при необходимости обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл диметилформамида, прибавляют около 0,56 г (точная навеска) уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объем раствора диметилформамидом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная размером 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем макрогола 20000, 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот; |
| Деление потока | 20:1; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температура |  | Время, мин | Температура, °C |
| колонка 120 °C | 0 – 2 | 45 |
|  | 2 – 8,75 | 45 → 180 |
|  | 8,75 – 23,75 | 180 |
| инжектор | – | 200 |
| детектор | – | 250. |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (RS)* между пиками уксусной кислоты и диметилформамидом должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) уксусной кислоты должен быть не более 2,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика уксусной кислоты должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание уксусной кислоты в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙0,5∙Р}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙Р}{S\_{0}∙a\_{1}∙400}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | отношение пика уксусной кислоты к площади пика гексадекана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | отношение пика уксусной кислоты к площади пика гексадекана на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска имплантатов, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска ледяной уксусной кислоты, мг; |
|  | *Р* | – | содержание уксусной кислоты в уксусной кислоте ледяной, %. |

**Вода.** Не более 2,5 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Точную навеску имплантатов, соответствующую около 110 мг, помещают во флакон, прибавляют 4,0 мл диметилформамида, флакон закрывают резиновой пробкой и встряхивают или кратковременно выдерживают на ультразвуковой бане до растворения. Для определения используют 1,0 мл полученного раствора.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 350 ЕЭ на 1 имплантат (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для получения исходного раствора один имплантат растворяют в 10 мл диметилсульфоксида при интенсивном перемешивании на мешалке в течение 7-10 мин. Для анализа полученного раствора используют воду для БЭТ.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 1» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 450 мл воды, прибавляют 550 мл метанола, перемешивают и доводят рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 150:850.

*Испытуемый раствор*. Готовят раствор одного имплантата в растворителе с концентрацией гозерелина около 0,2 мг/мл. При необходимости раствор выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца гозерелина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Готовят раствор стандартного образца гозерелина в растворителе с концентрацией гозерелина 0,2 мг/мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гозерелина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) гозерелина должен быть не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика гозерелина должно быть не более 1,5 % (6 определений).

Содержание гозерелина C59H84N18O14 в одном имплантате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика гозерелина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гозерелина на хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца гозерелина, мг; |
|  | *V*1 | – | объём растворителя, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | – | содержание гозерелина в стандартном образце гозерелина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество гозерелина в одном имплантате, мг.  |

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 2» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску имплантатов, соответствующую около 25 мг гозерелина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в ПФ при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца гозерелина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гозерелина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в ПФ при обработке ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гозерелина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) гозерелина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика гозерелина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание гозерелина C59H84N18O14 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙Р∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙Р∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика гозерелина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гозерелина на хроматограмме раствора стандартного образца гозерелина; |
|  | *a1* | − | навеска имплантатов, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца гозерелина, мг; |
|  | *P* | − | содержание гозерелина в стандартном образце гозерелина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одного имплантата, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество гозерелина в одном имплантате, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.