**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гадоверсетамид** |  | **ФС** |
| **Гадоверсетамид** |  |  |
| **Gadoversetamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |
| 6-(Карбоксилатометил)-3,9-бис[2-(метоксиэтиламино)-2-оксоэтил]-3,6,9-триазаундекандиоато-κ3*N*3,*N*6,*N*9-гадолиний |
|  |
| C20H24GdN5O10 | М.м.661,8 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % гадоверсетамида C20H24GdN5O10 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органическихрастворителей вещество.

**Описание.** Белый порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика гадоверсатамида на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гадоверсатамида на хроматограмме раствора стандартного образца гадоверсетамида 1,0 мг/мл(раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.*

*Раствор мочевины 0,16%.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 160 мгмочевины, растворяют в 50 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор арсеназо III.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 30 мгарсеназо III, добавляем 100 мл раствора мочевины 0,16% и 1,6 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

Растворяют 10 мг субстанции растворяют в 1,0 мл растворе арсеназо III, окраска должна смениться с темно-красного до зеленовато-голубого.

**Родственные примеси.**

***1.Галидоний III.*** Не более 0,05%. Определение проводят методом титриметрии. Определение проводят одним из методов, в зависимости от окрашивания испытуемого раствора.

*Буферный раствор.* Растворяют 97,6 г 2-морфолиноэтансульфоновой кислоты в 950 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 20% до 6,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

Около 5,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды и добавляют 2 мл соляной кислоты, перемешивают, нагревают до кипения. К полученному раствору прибавляют 50 мл буферного раствора и 100-150 мкл ксиленового оранжевого, нагреваем до кипения и доводят рН раствора аммиака раствором до 6,0±0,1 и кипятим 2 мин.

***Метод 1***

Если испытуемый раствор приобретает желтое окрашивание, то продолжают кипячение и титруют 0,003 М раствором галидония хлорида до перехода окраски в красно-фиолетовую.

***Метод 2***

Если испытуемый раствор приобретает красно-фиолетовое окрашивание, то продолжают кипячение и титру 0,002 М раствором натрия эдетата до перехода окраски в желтую или желто-оранжевую.

1. ***2-метоксиэтиламин.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 12,4 г борной кислоты в 300 мл воды, добавляют 100 мл калия гидроксида раствор 1 Ми доводят рН раствора калия гидроксида раствором1 Мдо 10,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Фталевого ангидрида раствор.* Растворяют 25 мг фталевого ангидрида в 0,75 мл метанола, добавляют 25 мл буферного раствора и 25 мкл 2-меркаптоэтанола.

*Подвижная фаза  (ПФ).*Смешивают 550 мл воды с 2 мл фосфорной кислоты раствором 5 М и доводят рН раствора аммиака раствором до 5,0±0,1. В полученный раствор добавляют 450 мл ацетонитрила, фильтруют.

*Испытуемый раствор.*Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Непосредственно перед применением добавляют равный объём фталевого ангидрида раствор.

*Раствор сравнения А.*Готовят раствор 2-метоксиэтиламина в воде с концентрацией около 1 мкг/мл. Непосредственно перед применением добавляют равный объём фталевого ангидрида раствор.

*Раствор сравнения Б.* Готовят раствор 2-метоксиэтиламина в воде с концентрацией около 20 мкг/мл. Непосредственно перед применением добавляют равный объём фталевого ангидрида раствор.

*Раствор сравнения В.* Готовят раствор 2-метоксиэтиламина в воде с концентрацией около 50 мкг/мл.Непосредственно перед применением добавляют равный объём фталевого ангидрида раствор.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 335 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
|  |  |

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б, раствор сравнения В и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* 2-метоксиэтиламин – 1; фталевого ангидрида– 0,6.

Строят калибровочный график зависимости площади пика Si гадоверсетамида от концентрации 2-метоксиэтиламина (мг/мл). Определяют параметры линейной регрессии. Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,995. Относительное стандартное отклонение площади пика стандартного раствора В должно быть не менее 5%.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию 2-метоксиэтиламина в испытуемом растворе.

Содержание 2-метоксиэтиламина в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙0,5∙5}{a}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | - | концентрация 2-метоксиэтиламина в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *а* | - | навеска субстанции, мг. |

*Допустимое содержание примесей.*

2-метоксиэтиламина – не более 0,1%.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,06 г натрия фосфата однозамещенного и 18,6 мл тетраэтиламмония гидроксила раствора 20 % в 950 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 7,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки, фильтруют.

*Подвижная фаза  (ПФ).*В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 475 мл буферного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 30 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Испытуемый раствор.*Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 50 мг (точная навеска) примеси А и примеси В, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А: 3,6,9-Трис(карбоксилатометил)-3-[2-(метоксиэтиламино)-2-оксоэтил]-3,6,9-триазаундекандиоато-κ3*N*3,*N*6,*N*9-гадолиний;

Примесь В: [3,6,9-Трис(карбоксилатометил)-3,6,9-триазаундекандиоато-κ3*N*3,*N*6,*N*9-гадолинат](2-) динатрия.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографироания | 3- кратное от времени удерживания гадоверсетамида |
|  |  |

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.*Гадоверсетамид– 1; примесь В– около 0,6; примесьА – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме растворасравнения А:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси В и примеси А должно быть не менее 1,0.

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

Строят калибровочный график зависимости площади пика Si гадоверсетамида от концентрации гадоверсетамида (мг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию примеси А и примеси В в испытуемом растворе.

Содержание примеси А в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙100∙50}{a}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | - | концентрация примеси А в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *а* | - | навеска субстанции, мкг. |

Содержание примеси В в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙92,2∙50}{a}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | - | концентрация примеси В в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *а* | - | навеска субстанции, мкг. |

*Допустимое содержание примесей.*

Примесь А – не более 1,0%.

Примесь В – не более 0,5%.

**Вода.** Не более 10,0 %(ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции и в качестве растворителя, смесь формамид–метанол (1:9)

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,0 ЕЭ на 1 г гадоверсетамида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.**Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В колбу вместимостью 1 л помещают 1,5 г борной кислоты растворяют в 950 мл воды.Доводят рН раствора аммиака раствором 10% до 6,8±0,5. Переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки, фильтруют.

*Испытуемый раствор.*Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гадоверсетамида 0,8 мг/мл.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 8,0 мг (точная навеска) стандартного образца гадоверсетамида, растворяют в 5 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гадоверсетамида 1,0 мг/мл.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца гадоверсетамида, растворяют в 5 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гадоверсетамида 1,2 мг/мл.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 12,0 мг (точная навеска) стандартного образца гадоверсетамида, растворяют в 5 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Строят калибровочный график зависимости площади пика Siгадоверсетамида от концентрации гадоверсетамида (мг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию гадоверсетамида в испытуемом растворе.

Содержание гадоверсетамида в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙10000}{a}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | - | концентрация гадоверсетамида в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мг/мл; |
|  | *а* | - | навеска субстанции, мг. |

**Хранение.** В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.