МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гадопентетат димеглюмина, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Гадопентетовая кислота, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Gadopentetatis dimeglumini solutio pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гадопентетат димеглюмина, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные препараты для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гадопентетата димеглюмина C14H20GdN3O10·2C7H17NO5.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Разводят препарат водой до получения раствора с концентрацией гадопентетата димеглюмина около 94 мг/мл.

*Раствор стандартного образца* *гадопентетата мономеглюмина.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,37 г стандартного образца гадопентетата мономеглюмина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца гадопентетата мономеглюмина.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y5, BY5, B5 или GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 6,5 до 8,0 (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».

Гадолиний. Не менее 15,1 % и не более 18,4 % от заявленного количества гадопентетата димеглюмина. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия». Метод калибровочной кривой).

*Раствор цезия хлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 г цезия хлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В фарфоровый тигель помещают объём препарата, соответствующий около 469 мг гадопентетата димеглюмина прибавляют 0,2 мл азотной кислоты концентрированной, выпаривают на горячей плитке, прокаливают при температуре 500 °C, сжигают в муфельной печи при 800 °C пока не исчезнут чёрные частицы (приблизительно 1 ч). Остаток охлаждают до комнатной температуры, растворяют при нагревании в 2 мл смеси вода—хлористоводородная кислота 30 % 1:1. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10,0 мл раствора цезия хлорида и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 1,15 г (точная навеска) гадолиния оксида, прибавляют 2,0 мл хлористоводородной кислоты 30 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Калибровочный раствор (600 мкг/мл).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл стандартного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора цезия хлорида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты 30 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Калибровочный раствор (800 мкг/мл).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4,0 мл стандартного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора цезия хлорида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты 30 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Калибровочный раствор (1000 мкг/мл).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора цезия хлорида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты 30 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл раствора цезия хлорида, 1,0 мл хлористоводородной кислоты 30 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Источник излучения:* Гадолиниевая лампа с полым катодом.

*Длина волны:* 368,4 нм.

*Атомизация:* Закись азота—ацетилен.

Содержание гадолиния в процентах от заявленного количества гадопентетата димеглюмина (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙100∙100}{V\_{1}∙L∙1000}=\frac{C∙10}{V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация гадолиния в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество гадопентетата димеглюмина в препарате, мг/мл. |

**Меглюмин.** Не менее 37,4 % и не более 45,8 % от заявленного количества гадопентетата димеглюмина. Определение проводят методом поляриметрии (ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор.* Используют препарат.

Измеряют угол вращения испытуемого раствора в кювете с толщиной слоя 1 дм.

Содержание меглюмина в процентах от заявленного количества гадопентетата димеглюмина (*Х*)вычисляют по формуле:

$$X=\frac{α∙1000∙100∙100}{-24,9∙l∙L∙100}=\frac{α∙100 000}{-24,9∙l∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *α* | – | измеренный угол вращения, градусы; |
|  | *l* | – | толщина слоя, дм; |
|  | *-24,9* | – | удельное вращение меглюмина, градус·мл/дм·г; |
|  | *L* | – | заявленное количество гадопентетата димеглюмина в препарате, мг/мл. |

**Пентетовая кислота.** Не менее 0,027 % и не более 0,04 %. Определение проводят методом титриметрии.

*Ацетатный буферный раствор*. Растворяют 25,0 г аммония ацетата и 5,0 мл уксусной кислоты ледяной в 300 мл воды и доводят значение рН раствора натрия гидроксида раствором 10 % или уксусной кислотой ледяной до 5,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор ксиленолового оранжевого*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50,8 мг ксиленолового оранжевого, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 3,0 мл полученного раствора, прибавляют 30,0 мл ацетатного буфера и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий 938 мг гадопентетата димеглюмина, прибавляют 20,0 мл воды, 10,0 мл раствора ксиленолового оранжевого, доводят рН раствора 0,1 М раствором натрия гидроксида до 5,00±0,05 и титруют 0,001 М раствором гадолиния сульфата до перехода окраски в красно-фиолетовую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,001 М раствора гадолиния сульфата соответствует 0,7867 мг пентетовой кислоты.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,7 ЕЭ на 1 г гадопентетата димеглюмина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца гадопентетата мономеглюмина защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,37 г тетрабутиламмония перхлората, растворяют в 120 мл ацетонитрила, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют.

*Раствор меглюмина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 100 мг меглюмина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают объём препарата, соответствующий около 469 мг гадопентетата димеглюмина, и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца гадопентетата мономеглюмина.* В мерную колбу вместимостью 20 мл, содержащую 10 мл раствора меглюмина, помещают около 37 мг (точная навеска) стандартного образца гадопентетата мономеглюмина, растворяют и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гадопентетата мономеглюмина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гадопентетата мономеглюмина:

*- фактор асимметрии пика (AS)* гадопентетовой кислоты должен быть не более 3,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика гадопентетовой кислоты должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гадопентетовой кислоты, должна составлять не менее 800 теоретических тарелок.

Содержание гадопентетата димеглюмина C14H20GdN3O10·2C7H17NO5 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙ 938,0}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙20∙742,8}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙938,0}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙742,8} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гадопентетовой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гадопентетовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца гадопентетата мономеглюмина; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца гадопентетата мономеглюмина, мг; |
|  | *P* | – | содержание гадопентетата мономеглюмина в стандартном образце гадопентетата мономеглюмина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество гадопентетата димеглюмина в препарате, мг/мл; |
|  | *938,0* | – | молекулярная масса гадопентетата димеглюмина; |
|  | *742,8* | – | молекулярная масса гадопентетата мономеглюмина. |

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