МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гадотеридол, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Гадотеридол, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Gadoteridoli solutio pro injectione intravenosa**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат гадотеридол, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гадотеридола C17H29GdN4O7.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или светло-жёлтого цвета жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца гадотеридола в области от 260 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий 279,3 мг гадотеридола, и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца гадотеридола.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 112 мг стандартного образца гадотеридола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** 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».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор 1.* Растворяют 0,6 г трометамина и 3,72 г натрия эдетата дигидрата в 3 л воды, доводят значение рН полученного раствора натрия гидроксида раствором 5 М до 7,0±0,1. Доводят полученный раствор водой до 4 л и охлаждают до температуры от 5 до 8 °С.

*Буферный раствор 2.* Растворяют 3,99 г меди(II) ацетата и 12,11 г трометамина в 1,5 л воды и доводят значение рН раствора уксусной кислотой ледяной до 7,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 2000 мл и доводят объём раствора водой до метки. Охлаждают до температуры от 5 до 8 °С.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор 1 2:10:988.

*Испытуемый раствор.* В пробирку помещаютобъём препарата, соответствующий30 мг гадотеридола, доводят объём раствора буферным раствором 1 до 1,0 мл, интенсивно перемешивают. Прибавляют 1,0 мл буферного раствора 2, интенсивно перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 6 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 1, растворяют в буферном растворе 1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором 1 до метки. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл буферного раствора 2. Охлаждают до температуры от 5 до 8 °С. Срок годности раствора 2 ч.

Примечание

Примесь 1: 10-(2-гидроксипропил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусная кислота, CAS 120041-08-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, **силикагель для хроматографии, сильный анионит**, 8 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

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

- *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и меди эдетата должно быть не менее 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 1 должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание примеси 1 в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙1∙1∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙10∙2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси 1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси 1 на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца примеси 1, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси 1 в стандартном образце примеси 1, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гадотеридола в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1– не более 0,02 %.

**Свободный гадолиний(III).** Не более 0,02 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор А.* Растворяют 10,2 г калия дигидрофосфата, 0,165 г дикалия гидрофосфата и 1,76 г натрия эдетата в 3 л воды.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 20:980.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,4 г калия дигидрофосфата, 4,21 г дикалия гидрофосфата и 0,584 г натрия эдетата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор* *гадолиния ацетата тетрагидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) гадолиния ацетата тетрагидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают объём препарата, соответствующий 150 мг гадотеридола и доводят объём раствора растворителем до метки, охлаждают до 5 °С.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора гадолиния ацетат тетрагидрата и доводят объём раствора растворителем до метки. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 3,0 мл растворителя.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | флуориметрический, длина волна возбуждения – 275 нм; длина волна излучения – 314 нм |
| Объём пробы | 20 мкл. |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика гадотеридола. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика гадотеридола должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Содержание свободного гадолиния(III) в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙1∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙10∙4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙800} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика свободного гадолиния(III) на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика свободного гадолиния(III) на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска гадолиния ацетата тетрагидрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание гадолиния в образце гадолиния ацетата тетрагидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гадотеридола в препарате, мг/мл. |

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 8,3 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Раствор А.* Растворяют 10,2 г калия дигидрофосфата и 0,165 г дикалия гидрофосфата в 3 л воды.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор А 20:980.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают объём препарата, соответствующий 150 мг гадотеридола и доводят объём раствора раствором А до метки.

*Раствор стандартного образца гадотеридола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 60 мг (точная навеска) стандартного образца гадотеридола, растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии , 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | флуориметрический, длина волна возбуждения – 275 нм; длина волна излучения – 314 нм |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гадотеридола и испытуемый раствор.

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

- *разрешение (RS)* между пиками гадотеридола и пиком с относительным временем удерживания около 1,2 должно быть не менее 1,2;

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

Содержание гадотеридола C17H29GdN4O7 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙250}{S\_{0}∙V\_{1}·L∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2,5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика гадотеридола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика гадотеридола на хроматограмме раствора стандартного образца гадотеридола; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца гадотеридола, мг; |
|  | *P* | − | содержание гадотеридола в стандартном образце гадотеридола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество гадотеридола в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».