МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Золедроновая кислота, раствор для инфузий** |  | **ФС** |
| **Золедроновая кислота, раствор для инфузий** |  |  |
| **Acidi zoledronici solutio pro infusionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат золедроновая кислота, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества золедроновой кислоты C5H10N2O7P2.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.***ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика 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 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 6,0 до 7,0 (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»).

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

*Раствор натрия эдетата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,372 г натрия эдетата дигидрата, растворяют в 5 мл натрия гидроксида раствора 2 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 7,1 г натрия дигидрофосфата дигидрата и 4,5 г тетрагексиламмония гидросульфата, прибавляют 800 мл воды и 100 мл ацетонитрила, перемешивают до растворения, прибавляют 2 мл раствора натрия эдетата, доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 2 М до 7,90±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации золедроновой кислоты 0,04 мг/мл.

*Раствор стандартного образца золедроновой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца золедроновой кислоты (раздел «Количественное определение») и доводят объём раствора водой до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси D золедроновой кислоты ((1*H*-имидазол-1-ил)уксусная кислота, CAS 22884-10-2), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °C; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы |  | 200 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 72 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Золедроновая кислота – 1 (около 19 мин); примесь D – около 0,20.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и золедроновой кислоты должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца золедроновой кислоты:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика золедроновой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику золедроновой кислоты, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙2∙2,5∙5}{S\_{0}∙L∙20∙25∙100∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙L∙50 000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца золедроновой кислоты; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца золедроновой кислоты, мг; |
|  | *F* | − | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание золедроновой кислоты в стандартном образце золедроновой кислоты, %. |
|  | *L* | – | заявленное количество золедроновой кислоты в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

*-* примесь D – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 43,7 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» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 6,2 г динатрия гидрофосфата дигидрата и 5,1 г тетрабутиламмония гидросульфата, прибавляют 800 мл воды и 100 мл ацетонитрила, перемешивают до растворения, прибавляют 2 мл раствора натрия эдетата, доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 2 М до 7,90±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца золедроновой кислоты.* Около 10,7 мг (точная навеска) стандартного образца золедроновой кислоты моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Температура колонки |  | 20 °C; |
| Скорость потока |  | 0,7 мл/мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца золедроновой кислоты и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца золедроновой кислоты:

- *фактор асимметрии пика (AS)* золедроновой кислоты должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику золедроновой кислоты, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·F·2}{S\_{0}∙L∙20·25}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·F}{S\_{0}∙L∙250},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца золедроновой кислоты; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца золедроновой кислоты моногидрата, мг; |
|  | *F* | − | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание золедроновой кислоты в стандартном образце золедроновой кислоты моногидрата, %. |
|  | *L* | – | заявленное количество золедроновой кислоты в препарате, мг/мл. |

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