

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

Золедроновая кислота, раствор для инфузий	ФС.3.1.0140.22
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  $C_5H_{10}N_2O_7P_2$ .

**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 рН раствора натрия гидроксида раствором 2 М до  $7,90 \pm 0,05$  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 ((1H-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 °С;
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* ( $R_s$ ) 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* ( $A_s$ ) 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 ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 2 \cdot 2,5 \cdot 5}{S_0 \cdot L \cdot 20 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P}{S_0 \cdot L \cdot 50\,000}$$

где  $S_1$  – площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика золедроновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца золедроновой кислоты;

$a_0$  – 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 рН раствора натрия гидроксида раствором 2 М до  $7,90 \pm 0,05$  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 °С;
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 ( $A_S$ )* 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  $C_5H_{10}N_2O_7P_2$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F \cdot 2}{S_0 \cdot L \cdot 20 \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot L \cdot 250},$$

- 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.