**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гадобутрол моногидрат** |  | **ФС.2.1.0391** |
| **Гадобутрол** |  |  |
| **Gadobutrolum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H31GdN4O9·H2O | М.м. 622,73 |
| [770691-21-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2,2',2''-[10-((1*RS*,2*SR*)-1,3,4-Тригидроксибут-2-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил]триацетат гадолиния(III) моногидрат.

Cодержит:

- не менее 97,5 % и не более 102,5 % гадобутрола C18H31GdN4O9 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество;

- не менее 98,0 % и не более 102,0 % гадолиния Gdв пересчёте на безводный и свободный от остаточных органических растворителей гадобутрол.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

\*Проявляет полиморфизм, гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле безводном и гептане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца гадобутрола моногидрата. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец гадобутрола моногидрата по отдельности растворяют в 0,5 мл воды, прибавляют по 5 мл этанола безводного, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гадобутрола моногидрата на хроматограмме раствора стандартного образца гадобутрола моногидрата (раздел «Родственные примеси»).

*3. Атомно-эмиссионная спектрометрия**с индуктивно-связанной плазмой.* Величина эмиссии испытуемого раствора при длине волны 226,11 нм должна быть одного порядка с величиной эмиссии стандартного раствора, содержащего 1 мг/мл иттрия (раздел«Количественное определение». Гадолиний).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –0,05 до +0,05 в пересчёте на безводное вещество (30 % раствор субстанции, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 6 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pН раствора.** От 5,5 до 6,8 (1 % раствор субстанции, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Для приготовления растворов используют подходящую пластиковую посуду. Все растворы хранят при 10 °С не более 42 ч.

*Раствор муравьиной кислоты.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 900 мл воды, доводят значение pH до 3,6 смесью муравьиная кислота безводная—вода 1:1.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—раствор муравьиной кислоты 5:995.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 50 мг (точная навеска)субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 1 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца гадобутрола для идентификации пика, содержащего примесь С, и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь С: 2,2',2''-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния(III).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилгексилсилильный эндкепированный для хроматографии, 100 Å, 3 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | детектор заряженных аэрозолей, 100 пА; |
| Объём пробы | 40 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0−15 | 100 | 0 |
| 15−30 | 100 → 75 | 0 → 25 |
| 30–35 | 75 → 100 | 25 → 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографическойсистемы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гадобутрол – 1 (около 11 мин); примесь С – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу гадобутрола для идентификации пика и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси С и гадобутрола должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическойсистемы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика гадобутрола должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,6 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

**Свободный гадолиний.** Не более 0,01 % в пересчёте на безводное вещество.Определение проводят методом титриметрии.

*Буферный раствор.* Растворяют 50,0 г натрия ацетата в 10,0 мл уксусной кислоты ледяной, разбавляют водой до 800 мл, доводят значение рН до 5,00 натрия гидроксида раствором 0,1 М или уксусной кислотой ледяной, количественно переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор индикатора.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 30,0 мл буферного раствора, прибавляют 3,0 мл ксиленолового оранжевого раствора 0,05 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор гадолиния сульфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 93,5 мг гадолиния сульфата октагидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 5,0 мл раствора гадолиния сульфата и 30 мл воды, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 10,0 мл раствора индикатора и доводят значение pH до 5,0 хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

*Стандартный раствор.* Готовят так же, как и испытуемый раствор, но без навески субстанции.

*Раствор натрия эдетата 0,00025 М.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают натрия эдетата раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Испытуемый и стандартный растворы титруют 0,00025 М раствором натрия эдетата. Конечную точку титрования определяют спектрофотометрически (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Используют автотитратор, снабжённый спектрофотометрическим детектором при длине волны 572±2 нм.

Содержание свободного гадолиния определяют по разнице объёмов титранта, израсходованного на титрование испытуемого и стандартного растворов.

1 мл 0,00025 М раствора натрия эдетата соответствует 0,03931 мг гадолиния.

**Вода.** От 2,0 % до 7,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции и испаритель при температуре 220 °С.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 26 ЕЭ на 1 г гадобутрола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

***1. Гадобутрол.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца гадобутрола моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг фармакопейного стандартного образца гадобутрола моногидрата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 195 нм.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца гадобутрола моногидрата и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* гадобутрола должен быть от 0,8 до 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гадобутрола, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание гадобутрола C18H31GdN4O9 в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙50∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика гадобутрола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика гадобутрола на хроматограмме раствора стандартного образца гадобутрола моногидрата; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца гадобутрола моногидрата, мг; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание гадобутрола в фармакопейном стандартном образце гадобутрола моногидрата, %.  |

***2. Гадолиний.*** Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»).

Примечание – В качестве стандартных растворов иттрия и гадолиния используют готовые стандартные растворы с аттестованным значениями концентрации соответствующих элементов.

*Раствор модификатора.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 100,0 мл иттрия стандартного раствора 1 г/л, прибавляют 50 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.*В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 150 мл воды, прибавляют 7,5 мл раствора модификатора, 2 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Калибровочные растворы гадолиния*. В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают гадолиния стандартный раствор 1 мкг/мл в количестве 2 мл, 2,5 мл и 3 мл, прибавляют по 1,5 мл раствора модификатора, по 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки, получая растворы с содержанием гадолиния 0,08 мкг/мл; 0,09 мкг/мл; и 0,1 мкг/мл соответственно.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,5 мл раствора модификатора, прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Атомизатор | индуктивно связанная плазма; |
| Длина волны | 217,07 нм, 217,77 нм, 219,10 нм, 226,11 нм (гадолиний); 224,31 нм (иттрий). |

Определяют эмиссию контрольного, калибровочных и испытуемого растворов. Для каждого раствора проводят не менее 5 измерений.

Строят калибровочную кривую, откладывая по оси абсцисс концентрацию в мг/мл, а по оси ординат – значения эмиссии. Определяют концентрацию гадолиния в испытуемом растворе по калибровочной кривой, используя средние значения эмиссии, полученные при разных длинах волн.

Содержание гадолиния в субстанции в процентах в пересчёте на безводный и свободный от остаточных органических растворителей гадобутрол (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙250∙100∙100∙604,71}{a∙(100-W)∙157,25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$C$$ | – | концентрация гадолиния в испытуемом растворе, определенная по калибровочной кривой, мг/мл; |
|  | $$a$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте в герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.