**Алендронат натрия, таблетки ФС**

**Алендроновая кислота, таблетки**

**Natrii alendronatis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат алендроната натрия тригидрат, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит алендроната натрия тригидрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества алендроновой кислоты C4H13NO7P2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика алендроновой кислотына хроматограмме раствора стандартного образца алендроната натрия тригидрата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество алендроновой кислоты**,** перешедшей в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации алендроновой кислоты около 0,08 мг/мл.

*Раствор стандартного образца алендроната натрия тригидрата.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца алендроната натрия тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца алендроната натрия тригидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца алендроната натрия тригидрата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) алендроновой кислоты должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика алендроновой кислоты должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику алендроновой кислоты, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

 Количество алендроновой кислоты, перешедшей в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика алендроновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика алендроновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца алендроната натрия тригидрата; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца алендроната натрия тригидрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание алендроната натрия в стандартном образце алендроната натрия тригидрата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество алендроновой кислоты в одной таблетке, мг; |
|  | *249,10* | – | молекулярная масса алендроновой кислоты; |
|  | *271,08* | – | молекулярная масса алендроната натрия. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) алендроновой кислоты C4H13NO7P2.

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

*Растворитель****.*** В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 29,4 г натрия цитрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор 9-флуоренилметилхлорформиата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,2 г 9-флуоренилметилхлорформиата, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают5,88 г натрия цитрата, 2,84 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в 1,9 л воды, доводят pH натрия гидроксида раствором 5 М до 8,0±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 3:17.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 3:7.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг алендроновой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе, доводят объём раствора растворителем до метки, фильтруют, отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

*Стандартный раствор.* Вмерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг 4-аминобутановой кислоты (примесь А), 39 мг стандартного образца алендроната натрия тригидрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбувместимостью10 мл помещают 6 мг стандартного образца алендроната натрия тригидрата, 1 мг примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Дериватизация растворов.* Проводят дериватизацию испытуемого раствора, стандартного раствора, растворов для проверки разделительной способности хроматографической системы и для проверки чувствительности хроматографической системы.

В отдельные полипропиленовые центрифужные пробирки вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл дериватизируемого раствора, прибавляют 5,0 мл натрия тетрабората раствора 0,05 М, 5,0 мл ацетонитрила и 5,0 мл раствора 9-флуоренилметилхлорформиата, встряхивают в течение 45 с, выдерживают в тёмном месте при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученному раствору прибавляют 20,0 мл метиленхлорида, встряхивают в течение 1 мин и центрифугируют при 4000 об./мин в течение 10 мин. Используют верхний прозрачный слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,1 мм, сополимер стирол-дивинилбензола, 10 мкм;  |
| Температура колонки | 45 °C; |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 266 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 100 | 0 |
| 15–25 | 100→50 | 0→50 |
| 25–27 | 50→0 | 50→100 |
| 27–32 | 0→100 | 100→0 |
| 32–40 | 100 | 0 |

Хроматографируютраствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Алендроновая кислота – 1 (около 5 мин); примесь А – 1,9.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками алендроновой кислоты и примеси А должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика алендроновой кислоты должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* алендроновой кислоты должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси А должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика алендроновой кислоты должно быть не более 5,0 % (3 определения);

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А должно быть не более 5,0 % (3 определения).

Содержание примеси А в процентах (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество алендроновой кислоты в одной таблетке, мг. |

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика алендроновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца алендроната натрия тригидрата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание алендроната натрия в стандартном образце алендроната натрия тригидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество алендроновой кислоты в одной таблетке, мг; |
|  | *249,10* | **–** | молекулярная масса алендроновой кислоты; |
|  | *271,08* | **–** | молекулярная масса алендроната натрия. |

*Допустимое содержание примесей:*

– Примесь А– не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,1 %;

– Сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика алендроновой кислоты на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

***Примеси B и C.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

 *Подвижная фаза (ПФ).* В химическом стакане смешивают 0,2 мл муравьиной кислоты безводной и 1 л воды, доводят значение рН натрия гидроксида раствором 2 М до 3,5±0,05.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 1,0 г алендроновой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца алендроната натрия тригидрата.* Около 65 мг (точная навеска) стандартного образца алендроната натрия тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 3,0 г фосфорной кислотой концентрированной , 2,5 г фосфористой кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,2 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца алендроната натрия тригидрата до метки.

Примечание.

Примесь В: H3PO4, CAS 7664-38-2.

Примесь С: H3PO3, CAS 13598-36-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, Анионообменная смола полиметакрилатная для хроматографии, 7 мкм;  |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | дифференциальный рефрактометрический; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного вещества. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Алендроновая кислота – 1 (около16 мин); примесь В – около 1,3; примесь С – 1,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками алендроновоой кислоты и фосфорной кислоты должно быть не менее 2,0;

– *разрешение (RS)* между пиками фосфорной кислоты и фосфористой кислоты должно быть не менее 1,5;

На хроматограмме раствора сравнения:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика фосфористой кислоты должно быть не менее 10,0.

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* фосфорной кислоты должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* фосфористой кислоты должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика фосфорной кислоты должно быть не более 10,0 % (3 определения);

– *относительное стандартное отклонение* площади пика фосфористой кислоты должно быть не более 10,0 % (3 определения).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площади пиков каждой из примесей B и С не должны превышать площадей соответствующих пиков на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Примеси B и C» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца алендроната натрия тригидрата и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца алендроната натрия тригидрата *относительное стандартное отклонение* площади пика алендроновой кислоты должно быть не более 2,0 % (5 определений).

Содержание алендроновой кислоты C4H13NO7P2в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика алендроновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика алендроновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца алендроната натрия тригидрата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца алендроната натрия тригидрата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание алендроната натрия в стандартном образце алендроната натрия тригидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество алендроновой кислоты в одной таблетке, мг; |
|  | *249,10* | **–** | молекулярная масса алендроновой кислоты; |
|  | *271,08* | **–** | молекулярная масса алендроната натрия. |

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