**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клодронат динатрия, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Клодроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Dinatrii clodronatis concentratum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клодронат динатрия, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит клодронат динатрия тетрагидрат CH2Cl2Na2O6P2·4H2O в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества клодроната динатрия CH2Cl2Na2O6P2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Растворы для парентерального применения».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика клодроната динатрия на хроматограмме раствора стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата (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 4,5 до 5,5 (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 ионообменной хроматографии (ОФС «Ионообменная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Натрия гидроксида раствор 0,1 М. Хранят в атмосфере гелия.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,12 г клодроната динатрия, и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,125 г (точная навеска) стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата, прибавляют 30 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мг стандартного образца примеси D, прибавляют 10 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём испытуемым раствором до метки.

Примечание

Примесь А: ({гидрокси[(пропан-2-ил)окси]фосфорил}дихлорметил)фосфоновая кислота, CAS 134757-52-1.

Примесь В: фосфорная кислота, CAS 7664-38-2.

Примесь D: (хлорметилен)бис(фосфоновая кислота), CAS 87591-00-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 50 × 2,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1), 9 мкм; |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1), 9 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Шумоподавление | электролитическое, 100 мА; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 80 | 20 |
| 4–10 | 80→75 | 20→25 |
| 10–20,5 | 75→52 | 25→48 |
| 20,5–26 | 52 | 48 |
| 26–28  | 52→25 | 48→75 |
| 28–29  | 25→80 | 75→20 |
| 29–31  | 80 | 20 |

Хроматографируютраствор для проверки разделительной способности хроматографической системы,раствор стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками клодроната динатрия и примеси D должно быть не менее 3.

На хроматограмме раствора стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику клодроната динатрия, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·100·2·2∙288,86}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·50·50·50∙360,92}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙288,86}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·312,5∙360,92} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика клодроната динатрия на хроматограмме раствора стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание клодроната динатрия тетрагидрата в стандартном образце клодроната динатрия тетрагидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество клодроната динатрия в препарате, мг/мл;  |
|  | $$288,86$$ | – | молекулярная масса клодроната динатрия; |
|  | $$360,92$$ | – | молекулярная масса клодроната динатрия тетрагидрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,3 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,9 ЕЭ на 1 мг клодроната динатрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ионообменной хроматографии с постколоночной дериватизацией (ОФС «Ионообменная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую около 200 мл воды, помещают 2,5 мл азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Реактив для дериватизации.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 г железа(III) нитрата, растворяют в воде, прибавляют 20 мл хлорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующую около 0,12 г клодроната динатрия, и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Раствор стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,125 г (точная навеска) стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 50 × 2,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1), 9 мкм; |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1), 9 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Скорость потока реактива для дериватизации | 0,25 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 300 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику клодроната, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание клодроната динатрия CH2Cl2Na2O6P2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·25·100·5∙288,86}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·4·50·50∙360,92}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·1,25∙288,86}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙360,92} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика клодроната на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика клодроната на хроматограмме раствора стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца клодроната динатрия тетрагидрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание клодроната динатрия тетрагидрата в стандартном образце клодроната динатрия тетрагидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество клодроната динатрия в препарате, мг/мл;  |
|  | $$288,86$$ | – | молекулярная масса клодроната динатрия; |
|  | $$360,92$$ | – | молекулярная масса клодроната динатрия тетрагидрата. |

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