**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фосфокреатин динатрия, порошок для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Фосфокреатин, порошок для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Phosphocreatini natrici pulvis pro praeparatione solutio infusioni** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фосфокреатина динатрия, порошок для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит фосфокреатин динатрия тетрагидрат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фосфокреатина динатрия C4H8N3Na2O5P.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Подлинность**

*1.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фосфокреатина на хроматограмме раствора стандартного образца фосфокреатина динатрия тетрагидрата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Навеску порошка, соответствующую 10 мг фосфокреатина, растворяю в 2 мл воды, нагревают на водяной бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2 мл раствора А и 2 мл раствора Б; должно появиться красное окрашивание.

*Раствор А.* Растворяют 1,6 г натрия карбоната безводного и 0,6 г натрия гидроксида в 10 мл воды. К полученному раствору прибавляют 1 г α-нафтола.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 г диацетила, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

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

**Время растворения.** В соответствии с ОФС «Время растворения». К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Навеску порошка, соответствующую 0,5 г фосфокреатина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде для инъекций и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**pH раствора.** От 8,0 до 9,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», 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»).

*Натрия фосфата додекагидрата раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 27,95 г натрия фосфата додекагидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 1,7 г тетрабутиламмония дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН раствора до 7,0±0,1 натрия фосфата додекагидрата раствором. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг фосфокреатина динатрия, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца креатина, 5 мг (точная навеска) стандартного образца креатинина, 18 мг (точная навеска) фосфокреатинина динатрия (CAS 19604-05-8), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Креатин: (1-метилгуанидино)энатовая кислота, CAS 57-00-1.

Креатинин: 2-имино-1-метилимидазолидин-4-он, CAS 60-27-5.

Фосфокреатинин: (2*E*)-1-метил-2-фосфонатоиминоимидазолидин-4-он динатрия, CAS 5786-71-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика фосфокреатина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений*. Фосфокреатин – 1; креатин – около 0,12; креатинин – около 0,16; фосфокреатинин – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками креатина и креатинина должно быть не менее 2,5;

*- фактор асимметрии пика (AS)* креатина, креатинина и фосфокреатинина должен быть не более 2,0 для каждого;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков креатина, креатинина и фосфокреатинина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

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

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика фосфокреатина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание креатина и креатинина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика креатина или креатинина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика креатина или креатинина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца креатина или креатинина, соответственно, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание креатина или креатинина в стандартном образце креатина или креатинина, соответственно, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фосфокреатина динатрия во флаконе, мг. |

Содержание фосфокреатинина в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10∙193,10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200∙237,06}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙193,10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙237,06} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика фосфокреатинина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фосфокреатинина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фосфокреатинина динатрия, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фосфокреатинина динатрия в образце фосфокреатинина динатрия, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фосфокреатина динатрия во флаконе, мг; |
|  | *193,10* | **–** | молекулярная масса фосфокреатинина; |
|  | *237,06* | **–** | молекулярная масса фосфокреатинина динатрия. |

Содержание любой другой примесив процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙2∙1∙100}{S\_{0}∙10∙100}=\frac{S\_{1}∙0,2}{S\_{0}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фосфокреатина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание:*

- креатин – не более 1,0 %;

- креатинин – не более 0,5 %;

- фосфокреатинин – не более 1,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 5,0 %.

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

**Вода.** От 22 % до 26 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют точную навеску препарата, соответствующую 2 г фосфокреатина.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,043 ЕЭ на 1 мг фосфокреатина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания родственные примеси со следующими изменениями.

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 40 мг фосфокреатина динатрия, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца фосфокреатина динатрия тетрагидрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 51 мг (точная навеска) стандартного образца фосфокреатина динатрия тетрагидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца фосфокреатина динатрия тетрагидрата и испытуемый раствор.

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

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

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

Содержание фосфокреатина динатрия C4H8N3Na2O5P в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙25∙5∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙5∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика фосфокреатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фосфокреатина на хроматограмме раствора стандартного образца фосфокреатина динатрия тетрагидрата; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца фосфокреатина динатрия тетрагидрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание фосфокреатина динатрия в стандартном образце фосфокреатина динатрия тетрагидрата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество фосфокреатина динатрия во флаконе, мг. |

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