**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Памидронат динатрия, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Памидроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Dinatrii pamidronatis concentratum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества памидроната динатрия C3H9NNa2O7P2.

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

**Подлинность.** *Ионообменная хроматография.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика памидроната на хроматограмме раствора стандартного образца памидроната динатрия пентагидрата (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**

***1. Примесь A (β-Аланин).*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор 13,5 М—диизопропиловый эфир—метанол 20:40:45.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации памидроната динатрия 3 мг/мл.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг β-аланина (примесь A), растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (30 мкг) и стандартного раствора (0,15 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат в потоке тёплого воздуха, опрыскивают нингидрина раствором 0,2 %, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °C в течение 15 мин и просматривают в видимом свете.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси A, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции примеси A на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

***2. Примеси B и C.*** Определение проводят методом ионообменной хроматографии (ОФС «Ионообменная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* К 2500 мл воды прибавляют 0,5 мл муравьиной кислоты безводной и доводят рН натрия гидроксида раствором 8,5 % до 3,50±0,05.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации памидроната динатрия 3 мг/мл.

*Раствор фосфорной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 800 мл воды, помещают 0,3 г фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём водой до метки.

*Раствор фосфористой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,375 г фосфористой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 2,0 мл раствора фосфорной кислоты и раствора фосфористой кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

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

Примесь C: фосфористая кислота, CAS 13598-36-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, анионообменная смола, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика памидроната. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Памидронат – 1 (около 13 мин); примесь B – около 1,3; примесь C – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками примеси B и примеси C должно быть не менее 2,5;

*- фактор асимметрии пика* *(AS)* каждой из примесей B и C должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика каждой из примесей B и C должно быть не более 10,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику каждой из примесей B и C, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика каждой из примесей B и C не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,8 ЕЭ на 1 мг динатрия пентагидрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца памидроната динатрия пентагидрата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца памидроната динатрия пентагидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца памидроната динатрия пентагидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца памидроната динатрия пентагидрата:

- *фактор асимметрии пика (AS)* памидроната должен быть не менее 0,6;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика памидроната должно быть не более 2,5 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику памидроната, должна составлять не менее 900 теоретических тарелок.

Содержание памидроната динатрия C3H9NNa2O7P2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·279,03}{S\_{0}∙L·10·369,11} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика памидроната на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика памидроната на хроматограмме раствора стандартного образца памидроната динатрия пентагидрата; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца памидроната динатрия пентагидрата, мг; |
|  | *F* | − | фактор разведения препарата; |
|  | *P* | − | содержание памидроната динатрия пентагидрата в стандартном образце памидроната динатрия пентагидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество памидроната динатрия в препарате, мг/мл; |
|  | *279,03* | − | молекулярная масса памидроната динатрия; |
|  | *369,11* | − | молекулярная масса памидроната динатрия пентагидрата. |

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