**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Алендронат натрия тригидрат** |  | **ФС** |
| **Алендроновая кислота** |  |  |
| **Natrii alendronas trihydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C4H12NNaO7P2·3H2O | М.м. 325,12 |
| [121268-17-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4-Амино-1-гидроксибутан-1,1-диил)бис(фосфонат) триводорода натрия тригидрат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % алендроната натрияC4H12NNaO7P2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в воде, практически нерастворим в метиленхлориде.

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 алендроната натрия тригидрата.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В7 или ВY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 4,0 до 5,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

***1. Примеси А и D***

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

*Буферный раствор.* Растворяют 5,88 г натрия цитрата, 2,84 г динатрия гидрофосфата безводного в 1900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 8,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 2000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.*В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 29,4 г натрия цитрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 150:850.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбувместимостью 50 мл помещают 30 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Дериватизация.* В полипропиленовую центрифужную пробирку с завинчивающейся крышкой вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, 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 мл метиленхлорида, встряхивают в течение 1 мин и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин. Используют прозрачный верхний слой.

*Стандартный раствор примеси А.* В мернуюколбу вместимостью 100 мл помещают 15,0 мг 4-аминобутановой кислоты (примесь А), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В полипропиленовую центрифужную пробирку с завинчивающейся крышкой вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и проводят дериватизацию аналогично испытуемому раствору.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3,0 мг фармакопейного стандартного образца алендроната натрия для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примесь D), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В полипропиленовую центрифужную пробирку с завинчивающейся крышкой вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора проводят дериватизацию аналогично испытуемому раствору.

*Контрольный раствор.* В полипропиленовую центрифужную пробирку с завинчивающейся крышкой вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл растворителя и проводят дериватизацию аналогично испытуемому раствору.

Примечание

Примесь А: 4-Аминобутановая кислота [56-12-2].

Примесь D: структура неизвестна.

*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, % |
| 0–3 | 100 | 0 |
| 3–18 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 18–28 | 50 → 0 | 50 →100 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор примеси А, испытуемый раствор и контрольный раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Алендронат – 1 (около 7 мин); примесь D – около 1,4; примесь А – около 1,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму стандартного раствора; для идентификации пика примеси D используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу алендроната натрия для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками алендроната и примеси D должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь А – не более 0,15 %;

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

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

***2.***\****Примеси B и C***

*Подвижная фаза (ПФ).* В химическом стакане смешивают 0,2 мл муравьиной кислоты безводной и 1000 мл воды, доводят значение рН натрия гидроксида раствором 2 М до 3,5.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбувместимостью 25 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор примеси B.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 г фосфорной кислоты концентрированной (примесь B) 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 примеси C.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 г фосфористой кислоты (примесь C) 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 сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл раствора А, 2,0 мл раствора примеси C и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь В: фосфаты;

Примесь С: фосфиты.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, анионообменная смоладля 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 пика алендроната. |

Хроматографируют раствор примеси B, раствор примеси C,раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Алендронат – 1 (около 16 мин); примесь В – около 1,3; примесь С – 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей B и С не должна превышать площадь пика алендроната на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Потеря в массе при высушивании.** От 16,1 до 17,1 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 140–145 °С.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3Б).

*Испытуемый раствор*. В колбу Кьельдаля вместимостью 100 мл (в случае интенсивного пенообразования используют колбу вместимостью 300 мл) помещают 1,0 г субстанции, фиксируют колбу под углом 45°, прибавляют 5 мл смеси серная кислота концентрированная—азотная кислота концентрированная 8:10 до полного увлажнения порошка. Содержимое колбы осторожно нагревают до начала реакции, оставляют колбу. После замедления реакции прибавляют 5 мл той же смеси, нагревая после каждого прибавления. Повторяют процедуру до тех пор, пока общий объём прибавленной смеси не достигнет 18 мл, после чего усиливают нагревание и осторожно кипятят до потемнения раствора. Полученный раствор охлаждают. К охлаждённому раствору прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной и снова нагревают до потемнения раствора. Процедуру повторяют до тех пор, пока раствор не перестанет темнеть. Усиливают нагревание до получения плотных белых паров. Полученный раствор охлаждают. К охлаждённому раствору прибавляют 5 мл воды, осторожно нагревают до появления плотных белых паров и продолжают нагревать до тех пор, пока объём раствора не уменьшится до 2–3 мл. Полученный раствор охлаждают. К охлаждённому раствору прибавляют 5 мл воды. Если раствор имеет жёлтую окраску, то к нему осторожно прибавляют 1 мл водорода пероксида и нагревают до появления паров белого цвета и уменьшения объёма до 2–3 мл. В случае жёлтого окрашивания раствора, прибавляют 5 мл воды и 1 мл водорода пероксида до обесцвечивания раствора. Полученный раствор охлаждают и доводят водой до 10 мл.

Определение тяжёлых металлов проводят, сравнивая с эталоном, состоящим из 2 мл эталонного раствора 2,6 мл воды и такого же количества реактивов, какое добавлено к испытуемому раствору.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Примеси B и C» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца алендроната натрия тригидрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца алендроната натрия тригидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца алендроната натрия тригидрата и испытуемый раствор.

Содержание алендроната натрияC4H12NNaO7P2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика алендроната на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика алендроната на хроматограмме раствора стандартного образца алендроната натрия тригидрата; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца алендроната натрия тригидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание алендроната натрия в фармакопейном стандартном образце алендроната натрия тригидрата, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Перед проведением испытания должна быть проверена разделительная способность хроматографической системы.