**Гадодиамида гидрат**

**Гадодиамид**

**Gadodiamidum hydricum Вводится впервые**

2-(Бис{2-[(карбоксилатометил)[(метилкарбамоил)метил]амино]этил}ами­но)ацетат гадолиния(III) (1:1) гидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C16H26GdN5O8·xH2O | М.м. 573,7 (безводный) |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гадодиамида C16H26GdN5O8 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, практически нерастворим в спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. ИК-спектр*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца гадодиамида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

**Прозрачность раствора.** Опалесценция раствора 7,5 г субстанции в 25 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Примечание. Если опалесценция испытуемого раствора превышает опалесценцию эталона сравнения, испытуемый раствор нагревают в течение 3 мин при температуре 65±5 °С, охлаждают до комнатной температуры и повторяют испытание.

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,0 до 7,0 (30 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводится методом ВЭЖХ с системой постколоночной дериватизации.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В градуированный химический стакан вместимостью 1 л помещают 800 воды, 0,7 мл триэтиламина и 0,3 мл уксусной кислоты, перемешивают и доводят рН раствора потенциометрически 1 % раствором уксусной кислоты или триэтиламином до 6,8±0,1. Переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём водой до метки. Срок годности раствора – 1 сут.

*Постколоночный реактив.* 60 мг арсеназо III и 325 мг мочевины помещают в коническую колбу вместимостью 1 л, прибавляют 500 мл воды, перемешивают до растворения, прибавляют 3,2 концентрированной азотной кислоты, обрабатывают в течение 15 мин ультразвуком и фильтруют через гидрофильный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, фильтр промывают 500 мл воды для растворения осадка арсеназо III на фильтре. Фильтрат объединяют. Срок годности раствора – 3 сут при температуре не выше 10 °С.

Примечание. При взятии навески арсеназо III используют антистатическую рамку или другое оборудование, снимающее статическое электричество.

*Испытуемый раствор*. Около 100 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл воды, перемешивают до растворения, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют через целлюлозный мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Срок годности раствора – 3 часа.

*Раствор сравнения*. 2,0 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 1,0 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор стандартных образцов.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси А гадодиамида и 2 мг стандартного образца примеси В гадодиамида, растворяют в 7 мл воды, обрабатывая при необходимости ультразвуком, и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 100 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 1,0 мл раствора стандартных образцов и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 30 сут при температуре не выше 10 °С.

Примечание.

Примесь А: ({2-[{2-[Бис(карбоксилатометил)амино]этил}(карбоксилатометил)амино]этил}[(метилкарбамоил)метил]амино)ацетат гадолиния(III) водорода, ChemSpider 8590834;

примесь В: 2,2',2'',2''',2''''-[Нитрилоди(этан-2,1-диилдинитрило)]пентаацетат гадолиния(III) диводорода, CAS 80529-93-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 658 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 30 мин (для раствора сравнения – 10 мин). |

*Условия постколоночной дериватизации*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Оборудование |  | Тройник с нулевым мёртвым объёмом и реакционный змеевик с внутренним объёмом не менее 1 мл; |
| Температура реактора |  | 30 °С; |
| Скорость потока постколоночного реактива |  | 1,0 мл/мин, поток запускают через 1 мин после начала хроматографирования. |

Перед хроматографированием колонку не менее 3 ч уравновешивают подвижной фазой.

Хроматографируют воду, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор. Размытое плечо пика гадодиамида включают в площадь пика гадодиамида.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме для проверки пригодности хроматографической системы:

- должно присутствовать три пика с порядком выхода: гадодиамид (около 5 мин), примесь А, примесь В;

- *разрешение (R)* между пиками гадодиамида и примеси А должно быть не менее 4,0;

- *разрешение (R)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 2,2;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографическогй системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика гадодиамида должно быть не менее 10;

на хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) гадодиамида должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гадодиамида должно быть не более 10,0 % (3 определения);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гадодиамида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площади пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех неидентифицированных примесей не должна более чем в 2,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %), а также пики на хроматограмме воды.

Примечание. После работы колонку не менее 2 ч промывают смесью ацетонитрил – вода 5:95, а затем в течение 1 ч смесью вода – ацетонитрил 40:60.

**Свободный гадолиний(III**). Не более 0,005 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом титриметрии.

*Раствор индикатора.* 30 мг арсеназо III помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* 53,3 г 2-(*N*-морфолино)-этансульфоновой кислоты моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 180 мл воды, 25 мл 2 М раствора натрия гидроксида и перемешивают до растворения. Доводят рН раствора потенциометрически 2 М раствором натрия гидроксида до 6,0±0,1 и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 1 сут.

*Раствор натрия эдетата 0,2 мМ.* 10,0 мл 0,02 М раствора натрия эдетата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 125 мл, прибавляют 25 мл буферного раствора, 0,1 мл раствора индикатора и перемешивают до растворения. Зеленовато-голубой цвет индикатора свидетельствует о присутствии свободного гадолиния(III).

Титруют полученный раствор 0,2 мМ растворомнатрия эдетата до фиолетово-розового окрашивания. 1,0 мл 0,2 мМ раствора натрия эдетата соответствует 31,45 мкг свободного гадолиния.

Содержание свободного гадолиния в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | объём титранта, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  |  | – | навеска субстанции, г |
|  |  | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей, %. |

**Свободный бисметиламид диэтилентриаминпентауксусной кислоты.** Не более 0,1 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество**.**

*50 мМ раствор гадолиния(III).* Около 3,3 г (точная навеска) гадолиния хлорида безводного помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 30 сут.

10,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 125 мл, прибавляют 25 мл буферного раствора (раздел "Свободный гадолиний (III)"), 0,1 мл раствора индикатора (раздел "Свободный гадолиний (III)") и титруют 0,02 М раствора натрия эдетата до фиолетово-розового окрашивания. Определяют поправочный коэффициент к полученному раствору гадолиния(III).

*2 мМ раствор гадолиния(III).* 20,0 мл50 мМ раствор гадолиния(III) помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки.Учитывают поправочный коэффициент, определённый для 50 мМ раствор гадолиния(III). Срок годности раствора – 7 сут.

*Испытуемый раствор.* Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл буферного раствора, 0,1 мл раствора индикатора и перемешивают до растворения. Фиолетово-розовый цвет индикатора свидетельствует о присутствии свободного бисметиламида диэтилентриаминпентауксусной кислоты.

*Контрольный раствор.* 25 мл буферного раствора (раздел «Свободный гадолиний(III)*»* и 0,1 мл раствора индикатора (раздел «Свободный гадолиний(III)» помещают в мерную колбу вместимостью 125 мл.

Титруют испытуемый и контрольный растворы 2 мМ раствором гадолиния(III). Содержание в субстанции свободного бисметиламида диэтилентриаминпентауксусной кислоты в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | объём титранта, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  |  | – | объём титранта, пошедший на титрование контрольного раствора, мл; |
|  |  | – | молярность титранта с учётом поправочного коэффициента, моль/л; |
|  |  | – | навеска субстанции, г; |
|  |  | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей, %. |

**Общий гадолиний.** От 26,0 % до 29,0 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом титриметрии.

*Испытуемый раствор.* Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в предварительно прокаленную и точно взвешенную платиновую чашку. Платиновую чашку осторожно нагревают на электроплите до образования обуглившейся золы, помещают в холодную муфельную печь, постепенно доводят температуру до 800 °С и прокаливают до постоянной массы.

К полученному после прокаливания остатку прибавляют 5 мл 10 % разведённой хлористоводородной кислоты и осторожно перемешивают до получения однородной суспензии. Полученную суспензию количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл. Платиновую чашку трижды промывают порциями по 10 мл воды, прибавляя промывочные растворы в ту же мерную колбу. В мерную колбу прибавляют 50 мл воды и перемешивают до растворения, обрабатывая при необходимости ультразвуком. Доводят объём полученного раствора водой до метки.

20,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл буферного раствора (раздел "Свободный гадолиний (III)") и 0,1 мл раствора индикатора (раздел "Свободный гадолиний (III)").

*Контрольный раствор.* 20,0 мл воды помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл буферного раствора (раздел "Свободный гадолиний (III)") и 0,1 мл раствора индикатора (раздел "Свободный гадолиний (III)").

Титруют испытуемый и контрольный растворы 0,02 М раствора натрия эдетата до перехода зеленовато-голубой окраски в фиолетово-розовую.

Содержание общего гадолиния в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | объём 0,02 М раствора натрия эдетата, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  |  | – | объём 0,02 М раствора натрия эдетата, пошедший на титрование контрольного раствора, мл; |
|  |  | – | молярность титранта с учётом поправочного коэффициента, моль/л; |
|  |  | – | навеска субстанции, г; |
|  |  | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей, %. |
|  | 157,25 | – | молярная масса гадолиния, г/моль. |

**Метиламин.** Не более 0,01 %. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Буферный раствор.* 12,4 г борной кислоты помещают в градуированный химический стакан вместимостью 500 мл, прибавляют 300 мл воды и 100 мл 1 М раствора калия гидроксида. Доводят рН раствора потенциометрически 1 М раствором калия гидроксида до 10,0±0,2. Переносят раствор в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 30 сут в плотно закрытой пластиковой ёмкости.

*ОФА реактив.* 100,0 мг о-фтальдиальдегида помещают в коническую колбу из тёмного стекла с притёртой пробкой вместимостью 250 мл, растворяют в 3 мл метанола, прибавляют 220 мл буферного раствора и 0,1 мл 2-меркаптоэтанола. Срок годности раствора – 1 ч.

*Основной стандартный раствор.* Около 110 мг (точная навеска) метиламина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 400 мл воды, перемешивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор 1.* 1,0 мл основного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор 2.* 5,0 мл основного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор 3.* 10,0 мл основного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор 4.* 20,0 мл основного стандартного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Около 1,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 7 мл воды, перемешивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Контрольный раствор.* Смешивают 10,0 мл воды и 10,0 мл ОФА реактива. Раствор используют сразу после приготовления.

К 10,0 мл каждого стандартного и испытуемого растворов прибавляют по 10,0 мл ОФА реактива и перемешивают. Измеряют оптическую плотность каждого раствора сразу после его приготовления относительно контрольного раствора в максимуме поглощения при длине волны 334 нм и при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Время измерения – не более 1 мин.

Строят график зависимости оптической плотности стандартных растворов от концентрации метиламина (мкг/мл). Для расчёта концентрации метиламина используют коэффициент пересчёта метиламина гидрохлорида в метиламин, равный 0,4607. Концентрации калибровочных растворов метиламина должны быть 1, 5, 10 и 20 мкг/мл.

По калибровочному графику определяют концентрацию метиламина (С, мкг/мл) в испытуемом растворе.

Содержание метиламина в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | ­ | концентрация метиламина в испытуемом растворе, определённая по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  |  | ­ | навеска субстанции, г. |

**Вода.** От 6,0 % до 13,0 %.(ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжелые металлы», метод 1 с использованием эталонного раствора 1). Зольный остаток, полученный после сжигания 0,5 г субстанции в присутствии концентрированной серной кислоты обрабатывают при нагревании на сетке 2 мл насыщенного раствора аммония ацетата, нейтрализованного раствором натрия гидроксида, прибавляют 2 мл воды и фильтруют в пробирку через беззольный фильтр, предварительно промытый 1 % раствором уксусной кислоты, а затем горячей водой. Тигель и фильтр промывают 5 мл воды, пропуская её через тот же фильтр в ту же пробирку.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,0035 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ ВЭЖХ с системой постколоночной дериватизации в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гадодиамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Объём пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) гадодиамида должен быть не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гадодиамида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание гадодиамида C16H26GdN5O8 в субстанции в процентах () в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика гадодиамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика гадодиамида на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца гадодиамида, мг; |
|  | *P* | – | содержание гадодиамида в стандартном образце гадодиамида, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке, в защищённом от света месте.