МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Памидронат динатрия пентагидрат** |  | **ФС** |
| **Памидроновая кислота** |  |  |
| ***Dinatrii pamidronas pentahydricus*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (3-Амино-1-гидроксипропан-1,1-диил)бис[водород(фосфонат)] динатрия пентагидрат |
|  |
| C3H9NNa2O7P2·5H2O | М.м. 369,11  |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % памидроната динатрия пентагидрата C3H9NNa2O7P2·5H2O в пересчёте на безводное вещество.

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

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

\*Умеренно растворим в разведённых минеральных кислотах, растворяется в разведённых растворах щелочей.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 памидроната динатрия пентагидрата.

*2. Качественная реакция.* Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

**pH раствора.** От 7,8 до 8,8 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Примесь А (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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг β-аланина (примесь A), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*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 0,25 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 | 100 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.

*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 %).

**Вода.** От 23,0 % до 27,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 1,0 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, осторожно выпаривают до сухого остатка и сжигают. Переносят тигель в муфельную печь, нагревают до температуры 800 °C и выдерживают при этой температуре до получения остатка почти белого или белого с сероватым оттенком цвета. Полученный остаток охлаждают до комнатной температуры, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают до сухого остатка, повторно прокаливают и охлаждают до комнатной температуры. Общее время прокаливания не должно превышать 2 ч. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор для проверки пригодности системы*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

- эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

- окраска раствора для проверки пригодности системы должна быть не менее интенсивна, чем окраска эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

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

**Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 27,90 мг памидроната динатрия C3H9NNa2O7P2.

**Хранение.** В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.