МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ризедронат натрия 2,5-гидрат** |  | **ФС** |
| **Ризедроновая кислота** |  |  |
| **Natrii risedronas 2,5-hydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [1-Гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этан-1,1-диил]бис(фосфонат) триводород натрия гидрат (1:2,5) | |
|  | |
| C7H10NNaO7P2·2,5H2O | М.м. 350,13 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ризедроната натрия C7H10NNaO7P2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

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

\*Растворяется в разведённых растворах минеральных кислот и 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 ризедроната натрия 2,5-гидрата.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для растворения субстанции используют калия карбоната раствор 15 %.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в воде, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

***1. Метод 1***

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,41 г натрия эдетата дигидрата, 1,7 г дикалия гидрофосфата и 1,7 г тетрабутиламмония дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН натрия гидроксида раствором 1 М до 7,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФ при перемешивании и нагревании в течение 5–10 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 5 мг стандартного образца примеси Е и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Контрольный раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г натрия хлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь Е: [2-(пиридин-3-ил)этан-1,1-диил]бис(фосфоновая кислота), CAS 75755-10-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 263 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика ризедроната. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, контрольный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Ризедронат – 1 (около 17 мин); примесь Е – около 0,95.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и ризедроната должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора, и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

***2. Метод 2.*** Определение проводят в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 1» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

*Испытуемый раствор (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в ПФ при перемешивании и нагревании в течение 5–10 мин, при необходимости обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ при перемешивании и нагревании в течение 5–10 мин, при необходимости обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (А) и 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: [(3*RS,*6*RS* и 3*R,*6*S-мезо*)-2,5-дигидрокси-2,5-диоксо-3,6-бис[(пиридин-3-ил)метил]-1,4,2λ5,5λ5-диоксадифосфинан-3,6-диил]бис(фосфоновая кислота), CAS 1486617-90-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 8-кратное от времени удерживания пика ризедроната. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси А, контрольный и испытуемый растворы.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используется хроматограмма раствора стандартного образца примеси А.

*Относительное время удерживания соединений.* Ризедронат – 1 (около 4 мин); примесь А – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками ризедроната и примеси А должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора (А):

- площадь пика примеси А не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора, пики, относительное время удерживания которых менее времени удерживания пика ризендроната, и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 11,9 до 13,9 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

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

Около 0,125 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,26 мг ризедроната натрия C7H10NNaO7P2.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.