МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клодронат динатрия тетрагидрат** |  | **ФС** |
| **Клодроновая кислота** |  |  |
| **Dinatrii clodronas tetrahydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (Дихлорметилен)бис[водород(фосфонат)] динатрия тетрагидрат | |
|  | |
| CH2Cl2Na2O6P2·4H2O | М.м. 360,92 |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клодроната динатрия тетрагидрата CH2Cl2Na2O6P2·4H2O в пересчёте на безводное вещество.

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

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

**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 клодроната динатрия тетрагидрата.

*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 1 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ионообменной хроматографии (ОФС «Ионообменная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Натрия гидроксида раствор 0,1 М. Хранят в атмосфере гелия.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,125 г субстанции, прибавляют 30 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора Б и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мг стандартного образца примеси D, прибавляют 10 мл воды, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 10,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для идентификации пика примеси В.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,3 г фосфорной кислоты концентрированной (примесь В), растворяют в воде 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.

Примечание

Примесь А: [дихлор[гидрокси(1-метилэтокси)фосфиноил]метил] фосфоновая кислота, CAS 134757-52-1;

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

Примесь D: (хлорметилен)бис(фосфоновая кислота), CAS 87591-00-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 50 × 2,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1), 13 мкм; |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии (1), 9 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Шумоподавление | электролитическое, 100 мА; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 90→60 | 10→40 |
| 10–22 | 60→50 | 40→50 |
| 22–23 | 50→20 | 50→80 |
| 23–25 | 20 | 80 |
| 25–30 | 20→90 | 80→10 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пика примеси В, раствор сравнения и испытуемый раствор Б.

*Относительное время удерживания соединений.* Клодроновая кислота – 1 (около 13 мин); примеси А и В – около 0,7; примесь D – около 1,1.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси В используется хроматограмма раствора для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками клодроната динатрия и примеси D должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора Б:

- суммарная площадь пиков примесей А и В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 18,5 % и не более 21,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

*Испытуемый раствор.* В химический стакан помещают 0,5 г испытуемой субстанции. Медленно прибавляют 2,7 мл серной кислоты концентрированной, 3,3 мл азотной кислоты концентрированной и 2,0 мл водорода пероксида. После прибавления каждого реактива выдерживают пробу до окончания видимой реакции. Переносят смесь в выдерживающий высокое давление флакон из фторополимера или кварцевого стекла.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо субстанции 1,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»).

*Раствор для проверки пригодности системы.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к субстанции дополнительно 0,5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»).

*Контрольный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо субстанции 0,5 мл воды очищенной.

Флаконы со стандартным раствором, раствором для проверки пригодности системы и контрольным раствором закрывают и помещают в лабораторную микроволновую печь. Проводят разложение с использованием подходящей программы. Охлаждают до комнатной температуры и осторожно открывают флаконы. К содержимому каждого флакона прибавляют 2,0 мл водорода пероксида. Снова закрывают и проводят повторное разложение в микроволновой печи. Охлаждают до комнатной температуры перед открытием. Осторожно разводят содержимое каждого флакона водой и количественно переносят в мерные колбы вместимостью 25 мл. Доводят рН растворов до 3,0-4,0 аммиака раствором концентрированным 32 % и аммиака раствором 10 % с использованием подходящей индикаторной бумаги, охлаждая на ледяной бане. Доводят объёмы растворов водой до 40 мл, прибавляют по 2,0 мл буферного раствора рН 3,5 и 1,2 мл тиоацетамидного реактива, перемешивают, доводят объёмы растворов водой до 50 мл и выдерживают в течение 2 мин.

Медленно и с одинаковой скоростью фильтруют растворы через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм и сравнивают пятна на фильтрах.

*Пригодность системы:*

- пятно, полученное после фильтрования эталонного раствора, имеет коричневую окраску по сравнению с пятном, полученным после фильтрования контрольного раствора;

- пятно, полученное после фильтрования раствора для проверки пригодности системы, окрашено не менее, чем пятно, полученное после фильтрования эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* 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 0,9 ЕЭ на 1 мг клодроната динатрия безводного (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

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

Около 0,14 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора концентрированного и несколько стеклянных шариков и кипятят до полного обесцвечивания раствора (около 10 мин). Охлаждают раствор на ледяной бане, прибавляют 30 мл воды, 10 мл азотной кислоты концентрированной и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 14,44 мг клодроната динатрия CH2Cl2Na2O6P2.

**Хранение.** Особые условия отсутствуют.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.