|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амиодарона гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Амиодарон** |  |  |
| **Amiodaroni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

(2-Бутил-1-бензофуран-3-ил){4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-дииодфенил}метанона гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C25H29I2NO3·HCl | М. м. 681,8 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % амиодарона гидрохлорида C25H29I2NO3·HCl в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, растворим в метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в воде.

**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 амиодарона гидрохлорида.

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

**Температура плавления.** От 159 до 163 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном 1 (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY5 или BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,2 до 3,8 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.**

*Примесь Н.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Растворы, содержащие амиодарон и его примеси готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Муравьиная кислота безводная—метанол—метиленхлорид 5:10:85.

*Испытуемый раствор.*В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Н амиодарона.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг стандартного образца примеси Н амиодарона (2-хлор-*N*,*N*-диэтилэтан-1-амин, CAS 100-35-6), растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*

Смешивают равные объёмы испытуемого раствора и раствора стандартного образца примеси Н амиодарона.

На линию старта пластинки наносят по 50 мкл испытуемого раствора (5 мг), раствора стандартного образца примеси Н амиодарона (1 мкг), 100 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают калия йодовисмутата раствором разведённым, а затем водорода пероксида раствором разведённым.

Хроматографическая система считается пригодной, если: на хроматограмме раствора для проверки пригодности хоматографической системы, чётко видна зона адсорбции действующего вещества.

Зона адсорбции примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси Н амиодарона (не более 0,02 %).

*Другие примеси.*

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

*Раствор аммиака.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 41,0 мл аммиака концентрированного и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Буферный раствор.* К 800 мл воды прибавляют 3,0 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют аммиака раствор до рН 4,9±0,1и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол—ацетонитрил 300:300:400.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,125 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 5 мг стандартного образца амиодарона примеси D, стандартного образца амиодарона примеси Е, стандартного образца амиодарона гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь D: (2-бутил-1-бензофуран-3-ил)(4-гидрокси-3,5-дииодфенил)метанон, CAS 1951-26-4;

примесь Е: (2-бутил-1-бензофуран-3-ил)(4-гидроксифенил)метанон, CAS 52490-15-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,6 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика амиодарона. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Амиодарон – 1 (около 24 мин); примесь А – около 0,26; примесь D – около 0,29; примесь Е– около 0,37; примесь В – около 0,49; примесь С – около 0,55;примесь G – около 0,62; примесь F – около 0,69.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение* (*RS*) между пиками примеси D и Е должно быть не менее 3,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика каждой примеси  А, В, С, D, Е, F, G не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать половины площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,10 %);

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

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

**Йодиды.** Не более 150 ppm. Определение проводят методом Спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор калия йодида.* Раствор калия йодида концентрацией 8,82 мг/л.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,5 г субстанции, растворяют в 40 мл воды при 80  °С, встряхивают до полного растворения. Охлаждают и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 15,0 мл раствора А, прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и 1,0 мл раствора калия йодата 0,05 М. Доводят объём раствора водой до метки. Оставляют в темном месте в течение 4 часов.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 15,0 мл раствора А, прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, 1,0 мл раствора калия йодида и 1,0 мл раствора калия йодата 0,05 М, доводят объём раствора водой до метки. Оставляют в темном месте в течение 4 часов.

*Раствор сравнения.* В колбу вместимостью 50 мл помещают 15,0 мл раствора А, 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, разбавленную до 20 мл водой.

Измеряют величину поглощения растворов при 420 нм относительно раствора сравнения. Величина поглощения испытуемого раствора не должна превышать половину величины поглощения стандартного раствора.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 50°С и остаточном давлении 0,3 кПа в течение 4 часов.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 1,0 ЕЭ на 1 мг амиодарона гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции концентрацией 1 мг амиодарона гидрохлорида в 1 мл воды для БЭТ и при нагревании не выше 80 °С перемешивают до полного растворения субстанции.

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

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

Около 0,6 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в смеси 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и 75 мл спирта 96 %. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между первой и второй точками перегиба.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 68,18 мг амиодарона гидрохлорида C25H29I2NO3·HCl.

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

\*Испытание проводят для субстанций, предназначенных для производства инъекционных лекарственных форм.