МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амиодарона гидрохлорид, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Амиодарон, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Amiodaroni hydrochloridi solutio pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амиодарона гидрохлорид, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные препараты для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амиодарона гидрохлорида C25H29I2NO3·HCl.

**Описание.** Прозрачная слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика амиодарона на хроматограмме раствора стандартного образца амиодарона гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном BY4 или GY4, или Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 2,8 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

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

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 50 мг амиодарона гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности**хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 10 мг стандартного образца примеси D и стандартного образца амиодарона гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм, размер пор 10 нм, содержание углерода 17 %; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика амиодарона. |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Амиодарон – 1 (около 20 мин); примесь D – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси D и амиодарона должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика амиодарона должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 2 раза площадь пика амиодарона на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

**Йодиды.** Не более 0,025 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор, стандартный раствор и раствор сравнения используют свежеприготовленными.

*Раствор калия йодата.* Готовят раствор калия йодата с концентрацией 10,7 г/л.

*Раствор калия йодида.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают около 88,2 мг (точная навеска) калия йодида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 0,25 г амиодарона гидрохлорида, и доводят объём раствора водой для инъекций 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, 1,0 мл раствора калия йодата, доводят объём раствора водой до метки и выдерживают в тёмном месте в течение 4 ч.

*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, 1,0 мл раствора калия йодата, доводят объём раствора водой до метки и выдерживают в тёмном месте в течение 4 ч.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 млпомещают 15,0 мл раствора А, 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов при длине волны 420 нм относительно раствора сравнения.

Содержание йодид-иона в препарате в процентах от заявленного количества амиодарона гидрохлорида (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙20∙50∙1∙100∙126,9}{(A\_{0}-A\_{1})∙V\_{1}∙L∙1000∙15∙20∙166,0}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙126,9}{(A\_{0}-A\_{1})∙V\_{1}∙L∙3∙166,0} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, взятый для приготовления раствора А, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска калия йодида, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество амиодарона гидрохлорида в препарате, мг/мл; |
|  | *126,9* | − | ионная масса йодид-иона; |
|  | *166,0* | − | молекулярная масса калия йодида. |

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

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

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Растворитель 1.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Растворитель 2.* Ацетонитрил—вода 1:3.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 50 мг амиодарона гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем 1 до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем 2 до метки.

*Раствор стандартного образца амиодарона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца амиодарона гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем 1 до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем 2 до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца амиодарона гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амиодарона, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание амиодарона гидрохлорида C25H29I2NO3·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙5∙25}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50∙5∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика амиодарона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика амиодарона на хроматограмме раствора стандартного образца амиодарона гидрохлорида; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца амиодарона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание амиодарона гидрохлорида в стандартном образце амиодарона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество амиодарона гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

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