

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Лерканидипина гидрохлорид

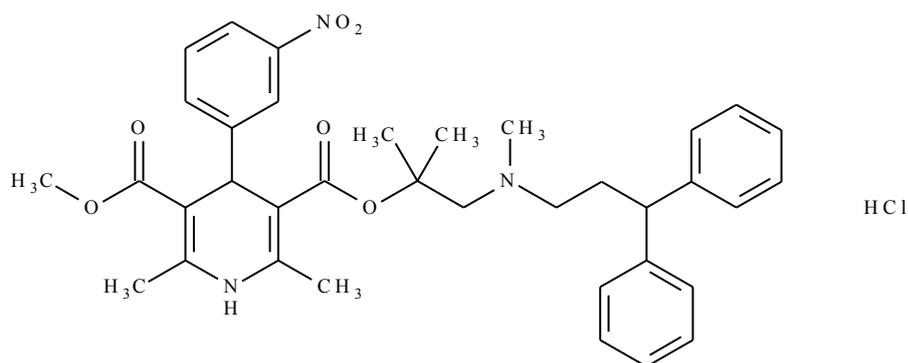
ФС.2.1.0239.22

Лерканидипин

Lercanidipini hydrochloridum

Вводится впервые

3-{1-[(3,3-Дифенилпропил)(метил)амино]-2-метилпропан-2-ил}-5-метил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата] гидрохлорид



$C_{36}H_{41}N_3O_6 \cdot HCl$

М.м.648,2

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % лерканидипина гидрохлорида $C_{36}H_{41}N_3O_6 \cdot HCl$ в пересчёте на сухое вещество.

Описание. Жёлтый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в метаноле, практически нерастворим 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 лерканидипина гидрохлорида.

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

3. *Качественная реакция*. В пробирку помещают около 0,275 г субстанции, прибавляют 0,2 г калия дихромата и 1 мл серной кислоты концентрированной, пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной в дифенилкарбазида растворе; фильтровальная бумага должна окраситься в красно-фиолетовый цвет.

Температура плавления. От 165 до 177 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

Удельное вращение. От -1,0 до +1,0 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

Буферный раствор. В химический стакан помещают 21,07 г натрия перхлората, растворяют в 800 мл воды и доводят значение рН хлорной кислотой разведённой до $4,00 \pm 0,05$. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают полученный раствор и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Буферный раствор—ацетонитрил 48:52.

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца лерканидипина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной

температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полеченного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца метилпропилнитредипина. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца метилпропилнитредипина (Примесь 1), прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца дипропилнитредипина. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца дипропилнитредипина (Примесь 2), прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца пропиллерканидипина. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца пропиллерканидипина (Примесь 3), прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца дегидролерканидипина. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца дегидролерканидипина (Примесь 4), прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г стандартного образца лерканидипина гидрохлорида, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют по 1,5 мл раствора

стандартного образца метилпропилнитредипина, раствора стандартного образца дипропилнитредипина, раствора стандартного образца пропиллерканидипина, раствора стандартного образца дегидролерканидипина и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь 1 (Метилпропилнитредипин): 3-Метил-5-пропил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 225785-54-6.

Примесь 2 (Дипропилнитредипин): Дипропил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата], CAS 77888-05-2.

Примесь 3 (Пропиллерканидипин): 3-{1-[(3,3-Дифенилпропил)(метил)амино]-2-метилпропан-2-ил}-5-пропил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата], CAS 1797124-83-4.

Примесь 4 (Дегидролерканидипин): 3-{1-[(3,3-Дифенилпропил)(метил)амино]-2-метилпропан-2-ил}-5-метил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата], CAS 887769-34-8.

Хроматографические условия

Колонка	250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 220 нм;
Объём пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	60 мин.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Лерканидипин – 1 (около 15,5 мин); примесь 1 – около 0,8; примесь 4 – около 0,9; примесь 2 – около 1,6; примесь 3 – около 1,8.

Пригодность хроматографической системы

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности

хроматографической системы:

– разрешение (R_S) между пиками примеси 4 и лерканидипина должно быть не менее 2,0;

– разрешение (R_S) между пиками примеси 1 и примеси 4 должно быть не менее 2,0;

– разрешение (R_S) между пиками примеси 2 и примеси 3 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида:

– фактор асимметрии пика (A_S) лерканидипина должен быть не более 1,5;

– относительное стандартное отклонение площади пика лерканидипина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику лерканидипина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 4 – 0,78; примесь 1 – 0,87; примесь 2 – 0,89; примесь 3 – 0,93.

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,001}{S_0 \cdot a_1}$$

где S_1 – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика лерканидипина на хроматограмме раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида;

a_0 – навеска стандартного образца лерканидипина гидрохлорида, мг;

a_1 – навеска субстанции, мг;

P – содержание лерканидипина гидрохлорида в стандартном образце лерканидипина гидрохлорида, %.

Допустимое содержание примесей:

- примеси 1, 2, 3 и 4 – не более 0,15 %;
- любая другая примесь – не более 0,10 %;
- сумма примесей – не более 1,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 105 °С в течение 3 ч.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %.

Испытуемый раствор. В кварцевый или платиновый тигель помещают 1,0 г субстанции, смачивают 1 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают при возможно низкой температуре до обугливания образца. После охлаждения к полученной массе прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной, 5 капель серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают до прекращения выделения белых паров. Затем помещают в муфельную печь и сжигают при температуре от 500 до 600 °С до полного выгорания углерода, охлаждают, прибавляют 4 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, закрывают тигель крышкой и выдерживают на водяной бане в течение 15 мин. Открывают и медленно выпаривают на водяной бане досуха. К полученному сухому остатку прибавляют 1 каплю хлористоводородной кислоты концентрированной, 10 мл горячей воды и выдерживают в течение 2 мин. Прибавляют по каплям аммиака раствор 6 М до щелочной реакции по лакмусовой бумаге и разводят водой до 25 мл. Доводят значение рН уксусной кислоты раствором 1 М до $3,5 \pm 0,5$, используя подходящую индикаторную бумагу с узким диапазоном. При необходимости раствор фильтруют и промывают тигель и фильтр 10 мл воды. Фильтрат и промывные воды объединяют в цилиндре Несслера вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до 40 мл.

Эталонный раствор. В цилиндр Нesslerа вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинца-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»), разводят водой до 25 мл, доводят значение pH уксусной кислоты раствором 1 М или аммиака раствором 6 М до $3,5 \pm 0,5$ и доводят объём раствора водой до 40 мл.

К полученным растворам прибавляют по 2 мл ацетатного буферного раствора pH 3,5, перемешивают, прибавляют по 1,2 мл тиоацетамидного реактива, доводят водой до 50 мл, перемешивают и через 2 мин сравнивают окраску растворов окраску при рассеянном дневном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне. Окраска испытуемого раствора не должна превышать окраску эталонного раствора.

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

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

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

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

Раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца лерканидипина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографические условия

Время
хроматографирования 60 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца лерканидипина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание лерканидипина гидрохлорида $C_{36}H_{41}N_3O_6 \cdot HCl$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 5 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

- где S_1 – площадь пика лерканидипина на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика лерканидипина на хроматограмме раствора стандартного образца лерканидипина гидрохлорида;
- a_1 – навеска субстанции, мг;
- a_0 – навеска стандартного образца лерканидипина гидрохлорида, мг;
- P – содержание лерканидипина гидрохлорида в стандартном образце лерканидипина гидрохлорида, %;
- W – потеря в массе при высушивании, %.

Хранение. В защищённом от света месте.