**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амиодарона гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0626** |
| **Амиодарон** |  |  |
| **Amiodaroni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |
| C25H29I2NO3·HCl | М.м. 681,76 |
| [19774-82-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый илипочти белый мелкокристаллический порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца амиодарона гидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 20 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (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 раствора.** От 3,2 до 3,8 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Допускается нагрев на водяной бане до 80 °С до полного растворения субстанции.

**Родственные примеси**

***1.*** ***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 метиленхлоридом до метки.

*Раствор примеси Н.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг примеси Н ((2-хлорэтил)диэтиламина гидрохлорид [869-24-9]), растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора метиленхлоридом 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 примеси Н.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, находящаяся на уровне зоны адсорбции примеси Н, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции примеси Н на хроматограмме раствора примеси Н (не более 0,02 %).

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

*Буферный раствор.* К 800 мл воды прибавляют 3,0 мл уксусной кислоты ледяной и доводят рН раствора амммиака раствором 10 % до 4,9. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

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

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

Примечание

Примесь А: (2-бутил-1-бензофуран-3-ил){4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}метанон [23551-25-9].

Примесь В: (2-бутил-1-бензофуран-3-ил){4-[2-(этиламино)этокси]-3,5-дииодфенил}метанон [83409-32-9].

Примесь С: (2-бутил-1-бензофуран-3-ил){4-[2-(диэтиламино)этокси]-3-иодфенил}метанон [85642-08-6].

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

Примесь Е: (2-бутил-1-бензофуран-3-ил)(4-гидроксифенил)метанон [52490-15-0].

Примесь F: (2-бутил-1-бензофуран-3-ил)(4-гидрокси-3-иодфенил)метанон [147030-50-0].

Примесь G: {4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-дииодфенил}[(1*RS*)-2-(1-метоксибутил)-1-бензофуран-3-ил]метанон [1087223-70-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика амиодарона. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время 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 примеси Е должно быть не менее 3,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В, С, D, Е, F, G не должна превышать площадь пика амиодарона на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади пика амиодарона на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %).

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

**Йодиды**. Не более 0,015 %. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор, стандартный раствор и раствор сравнения готовят одновременно.

*Раствор калия йодида.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 88,2 мг калия йодида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*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 калия йодата раствора 0,05 М, доводят объём раствора водой до метки. Выдерживают в защищённом от света 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 и 1,0 мл раствора калия йодата 0,05 М, доводят объём раствора водой до метки. Выдерживают в защищённом от света месте в течение 4 ч.

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

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). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 50 °С и остаточном давлении 0,3 кПа до постоянной массы.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 1 мг в 1 мл воды для БЭТ, нагревая до полного растворения субстанции.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)».

Растворяют 0,6 г (точная навеска) субстанции 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 на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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 субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.