**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амлодипина безилат** |  | **ФС.2.1.0002** |
| **Амлодипин** |  |  |
| **Amlodipini besilas** |  | **Взамен ФС.2.1.0002.15** |

|  |
| --- |
| [Ячейка: 1 интервал] |

|  |
| --- |
|  |
| С20Н25ClN2О5∙С6H6О3S | М.м. 567,05  |
| [88150-42-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Метил-3-этил{(4*RS*)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата} бензолсульфонат.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % амлодипина безилата С20Н25ClN2О5∙С6H6О3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Производителям амлодипина безилата необходимо проводить оценку риска образования алкиловых эфиров бензолсульфоновой кислоты и загрязнения ими в процессе производства. При выявлении потенциального риска процесс производства должен быть изменён, чтобы исключить или минимизировать загрязнение.

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца амлодипина безилата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения**. От –0,10° до +0,10° (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытание проводят в защищённом от света месте.

*Раствор аммония ацетата*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,3 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор аммония ацетата—метанол 300:700.

*Испытуемый раствор А*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца амлодипина безилата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца амлодипина безилата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца амлодипина безилата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси B и 2,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси G, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 2,5 мг фармакопейного стандартного образца амлодипина для идентификации пиков, содержащего примеси D, E и F, в 5 мл ПФ.

Примечание

Примесь A: 5-Метил-3-этил[(4RS)-2-{[2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)этокси]метил}-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат] [88150-62-3].

Примесь B: 5-Метил-3-этил[(4RS)-6-метил-2-({2-[2-(метилкарбамоил) бензамидо]этокси}метил)-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат] [721958-72-1].

Примесь D: 5-Метил-3-этил[(4RS)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат] [113994-41-5].

Примесь E: Диэтил[(4RS)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат] [140171-65-9].

Примесь F: Диметил[(4RS)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат] [140171-66-0].

Примесь G: Диметил[2,6-диметил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат] [43067-01-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 237 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика амлодипина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор стандартного образца примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений.* Амлодипин – 1 (около 20 мин); примесь G – около 0,21; примесь B – около 0,25; примесь D – около 0,5; примесь F – около 0,8; примесь E – около 1,3.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей D, E и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму стандартного раствора и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу амлодипина для идентификации пиков; для идентификации пика примеси A используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси А.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика амлодипина должно быть не менее 10**.**

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей G и B должно быть не менее 2,0.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 1,7; примесь F – 0,7.

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

- площадь пика примеси А не должна превышать 1,5 площади пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать трёхкратную площадь пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей E и F не должна превышать 1,5 площади пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика амлодипина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %), а также все пики, соответствующие бензолсульфоновой кислоте (относительное время удерживания – около 0,14).

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

**Алкиловые эфиры бензолсульфоновой кислоты.** Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ОФС «Газовая хроматография»).

Все растворы готовятся непосредственно перед использованием.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 20:80.

*Раствор для дериватизации*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг натрия тиосульфата безводного и 60,0 г натрия йодида, прибавляют воду, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мкл фармакопейного стандартного образца бутилметансульфоната и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мкл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Контрольный раствор.* Помещают 0,50 мл раствора для дериватизации и 0,50 мл раствора внутреннего стандарта во флакон для парофазного анализа и немедленно герметично укупоривают.

*Испытуемый раствор*. Во флакон для парофазного анализа объёмом 20 мл помещают 25,0 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 0,50 мл раствора для дериватизации и 0,50 мл раствора внутреннего стандарта и немедленно герметично укупоривают.

Примечание – В процессе реакции дериватизации может наблюдаться осадок, но это не влияет на качество определения.

*Стандартный раствор А*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают по 25,0 мг (точная навеска) метилбензолсульфоната, этилбензолсульфоната и изопропилметансульфоната, растворяют в толуоле и доводят объём раствора толуолом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мкл полученного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки.

*Стандартный раствор Б*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 40 мкл стандартного раствора А и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки. Во флакон для парофазного анализа объёмом 20 мл помещают 0,50 мл полученного раствора и 0,50 мл раствора для дериватизации и немедленно герметично укупоривают.

*Стандартный раствор В*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 500 мкл стандартного раствора А и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки. Во флакон для парофазного анализа объёмом 20 мл помещают 0,50 мл полученного раствора и 0,50 мл раствора для дериватизации и немедленно герметично укупоривают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,25 мм, покрытая слоем полиэтиленгликоля, деактивированного по отношению к полярным соединениям,1 мкм; |
| Детектор | квадрупольный масс-спектрометрический; |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; |
| Деление потока | 1:20; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мл;  |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

*Температурная программа*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0–1 | 40 |
| 1–10 | 40 → 130 |
| Инжектор |  | 220 |
| Детектор | линия переноса | 280 |

*Условия парофазного анализа*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура уравновешивания | 60 °С |
| Время уравновешивания | 30 мин |
| Температура линии переноса | 120 °С |

По окончании анализа температуру в колонке поднимают до 240 °С и поддерживают в течение 7 мин.

*Условия МС/МС*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник ионизации | электронная ионизация (EI, 70эВ); |
| Режим детектирования | мониторинг избранного иона (SIM); |
| Температура источников ионов | 250 °С; |
| Температура анализатора | 200 °С. |

*Характеристики компонентов*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Компонент\* | Относительное время удерживания | Ион для количественного определения (m/z) | Ион для качественного анализа (m/z) |
| Метилйодид | около 0,51 | 142 | 127 |
| Этилйодид | около 0,63 | 156 | 127 |
| Изопропилйодид | около 0,68 | 170 | 127 |
| Бутилйодид | 1 (около 8,5 мин) | 184 | 127 |

Примечание – Соединения образуются в процессе дериватизации.

Хроматографируют контрольный раствор, стандартный раствор Б, стандартный раствор В и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической систем*

На хроматограмме стандартного раствора Б *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика каждого из алкилйодидов должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора В *разрешение (RS)* между пиками этилйодида и изопропилйодида должно быть не менее 1,5.

Содержание каждой из примесей метилбензолсульфоната, этилбензолсульфоната и изопропилбензолсульфоната в ppm (*X*) рассчитывается по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,05}{B\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика соответствующего алкилйодида к площади пика бутилйодида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | – | отношение площади пика соответствующего алкилйодида к площади пика бутилйодида на хроматограмме стандартного раствора В; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска алкилбензолсульфоната или алкилметансульфоната, использованная для приготовления стандартного раствора, мг; |
|  | *P* | – | содержание алкилбензолсульфоната, %. |

Суммарное содержание примесей метилбензолсульфоната, этилбензолсульфоната и изопропилбензолсульфоната не должно превышать 150 ppm.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (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».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца амлодипина безилата и испытуемый раствор Б.

Содержание амлодипина безилата С20Н25ClN2О5∙С6H6О3S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙5∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙5∙100∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика амлодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика амлодипина на хроматограмме раствора стандартного образца амлодипина безилата; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца амлодипина безилата, мг; |
|  | *P* | – | содержание амлодипина безилата в фармакопейном стандартном образце амлодипина безилата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.