МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Индапамид** |  | **ФС.2.1.0017** |
| **Индапамид** |  |  |
| **Indapamidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0017.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C16H16ClN3O3S | М.м. 365,83 |
| [26807-65-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-[(2*RS*)-2-Метил-2,3-дигидро-1*H*-индол-1-ил]-3-сульфамоил-4-хлорбензамид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % индапамида C16H16CIN3O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим 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 индапамида.

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 242 нм и плечо в интервале от 279  до 287 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Оптическое вращение**. От –0,02° до +0,02° (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 оС не более суток и защищают от света.

*Раствор динатрия эдетата*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,2 г динатрия эдетата, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—метанол—раствор натрия эдетата 1:175:175:650.

*Растворитель*. Ацетонитрил—метанол 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 17,5 мл растворителя и доводят объём раствором динатрия эдетата до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси B, растворяют в 35 мл растворителя и доводят объём раствором динатрия эдетата до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 35 мл растворителя и доводят объём раствором динатрия эдетата до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 17,5 мл растворителя и доводят объём раствора раствором динатрия эдетата до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора, прибавляют 7 мл растворителя и доводят объём раствора раствором динатрия эдетата до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца индапамида и 45 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в 17,5 мл растворителя и доводят объём раствора раствором динатрия эдетата до метки.

Примечание

Примесь А (метилнитрозоиндолин): (2*RS*)-2-метил-1-нитрозо-2,3-дигидро-1*H*-индол [85440-79-5].

Примесь B: *N*-(2-метил-1*H*-индол-1-ил)-3-сульфамоил-4-хлорбензамид [63968-75-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 200 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | В 2,5 раза больше от времени удерживания основного пика. |

Колонку уравновешивают ПФ до достижения стабильной базовой линии.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси B, раствор стандартного образца индапамида, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Индапамид – 1 (около 11 мин); примесь А – около 1,4; примесь В – около 1,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примеси А используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками индапамида и примеси А должно быть не менее 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать площадь пика индапамида на хроматограмме раствора стандартного образца примеси B (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика индапамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков любых других примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика индапамида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика индапамида на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

Все растворы защищают от света.

*Буферный раствор рН 2,8*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,5 г триэтиламина, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 2,8 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—тетрагидрофуран—буферный раствор рН 2,8 70:200:730.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 1,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор встряхивают в течение 15 мин, выдерживают в течение 1 ч при температуре 4 °С и фильтруют.

*Раствор стандартного образца метилнитрозоиндолина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца метилнитрозоиндолина, 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 ацетонитрилом до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 1,0 мл растворастандартного образца метилнитрозоиндолина и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор встряхивают в течение 15 мин, выдерживают в течение 1 ч при температуре 4 °С и фильтруют.

Примечание

Метилнитрозоиндолин: [(2*RS*)-2-метил-1-нитрозо-2,3-дигидро-1*H*-индол [85440-79-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 305 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения:

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками метилнитрозоиндолина и индапамида должно быть не менее 6,7;

- *отношение сигнал/шум* для пика метилнитрозоиндолина должно быть не менее 3.

*Допустимое содержание примеси*. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси метилнитрозоиндолина не должна превышать разницу площадей пиков метилнитрозоиндолина на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора (не более 0,0005 %).

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

*Раствор динатрия эдетата*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,2 г динатрия эдетата, растворяют в воде, прибавляют 1,5 мл уксусной кислоты безводной и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—раствор динатрия эдетата 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 75 мг субстанции, растворяют в 7,5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С индапамида*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 9,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С индапамида, растворяют в 1 мл воды, прибавляют 6,0 мл ацетонитрила и доводят водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 7,5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси С индапамида, прибавляют 3,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси С индапамида и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

Примечание

Примесь С: (2*RS*)-2-метил-2,3-дигидро-1*H*-индол-1-амин [31529-46-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 мм × 2,1 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный, для хроматографии, 1,8 мкм; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Время хроматографирования | В 3 раза больше от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Индапамид – 1 (около 1,3 мин); примесь С – около 0,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примеси С используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора сравнения.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* *(Rs)* между пиками примеси С и пиком индапамида должно быть не менее 4,0;

- *отношение сигнал/шум* для пика примеси С должно быть не менее 20.

Содержание примеси С в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

*Допустимое содержание примеси:*

- примесь С – не более 0,06 %.

**Вода**. Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды»). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, 10 мл смеси хлороформ—метанол 9:1.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

**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, описанных в разделе «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца индапамида*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца индапамида, растворяют в 7 мл растворителя и доводят объём раствора раствором динатрия эдетата до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца индапамида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*: Индапамид – около 11 мин.

Содержание индапамида C16H16ClN3O3S в субстанции в пересчёте на безводное исвободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.