

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Амлодипина бесилат

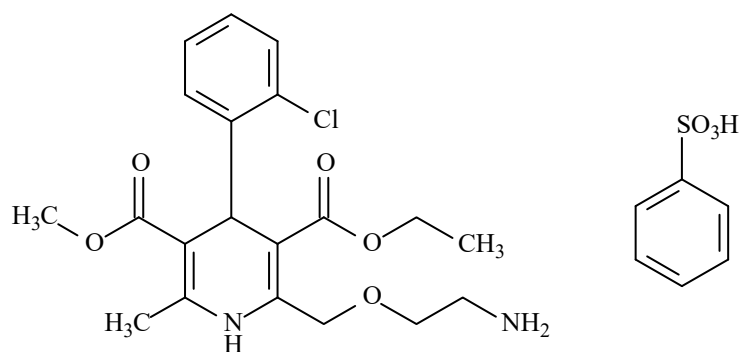
ФС.2.1.0002.15

Амлодипина бесилат

Amlodipini besilas

Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0214-07

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



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

М. м. 567,1

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % амлодипина бесилата $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ в пересчете на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок.

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

Подлинность. 1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца амлодипина бесилата.

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр 0,005 % раствора субстанции в смеси метанол – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (99:1) в области длин волн от 300 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при 360 нм.

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

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Буферный раствор рН 3,0. 7 мл триэтиламина растворяют в 1000 мл воды и доводят рН раствора до $3,0 \pm 0,1$ с помощью ортофосфорной кислоты.

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 10 мл подвижной фазы (ПФ).

Раствор сравнения. 3,0 мл испытуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью

10 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 0,005 г субстанции растворяют в 5 мл водорода пероксида и выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,39 см с октадецилсилилсиликагелем (С18), 5 мкм;
ПФ	ацетонитрил – метанол – буферный раствор с рН 3,0 (15:35:50);
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 237 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Относительные времена удерживания компонентов: примесь D амлодипина (5-метил-3-этил{2-[(2-

аминоэтокси)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат}) – около 0,5; амлодипин – 1,0 (около 7 мин). Хроматографическая система считается пригодной если разрешение (R) между пиками составляет не менее 4,5.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

Удвоенная площадь пика примеси D на хроматограмме испытуемого раствора должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %); сумма площадей пиков всех других примесей должна быть не более площади пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %). Не учитывают пик бензолсульфоновой кислоты (относительное время удерживания около 0,2) и пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика на хроматограмме раствора сравнения (0,03 %).

Вода. Не более 0,5 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение воды» из точной навески около 3,0 г субстанции.

Сульфатная зола. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Родственные примеси».

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца амлодипина бесилата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Стандартный раствор хроматографируют 5 раз. Относительное стандартное отклонение площади пика амлодипина должно быть не более 2 %.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание амлодипина бесилата $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ в субстанции в процентах (X) в пересчете на безводное, свободное от остаточных органических растворителей вещество, вычисляют по формуле:

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

где S_1 – площадь пика амлодипина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амлодипина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, г;

a_0 – навеска стандартного образца амлодипина бесилата, г;

W – суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %;

P – содержание $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ в стандартном образце амлодипина бесилата, %.

Хранение. В защищенном от света месте.