

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Индапамид

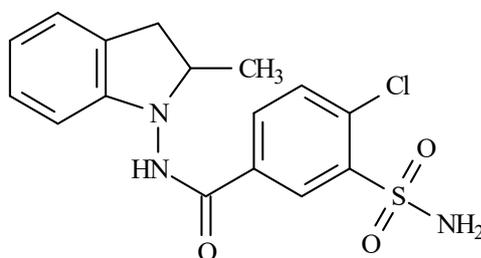
ФС.2.1.0017.15

Индапамид

Indapamidum

Взамен ФС 42-0303-08

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



$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$

М. м. 365,84

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум поглощения и плечи при тех же длинах волн, что и спектр аналогичного раствора стандартного образца индапамида (соответственно при 242 нм, при 279 нм и 287 нм).

Угол вращения. От $-0,02$ до $+0,02^{\circ}$ (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Поляриметрия»).

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

Вводят в хроматограф по 10 мкл испытуемого и каждого из стандартных растворов. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2,5 раза превышать время удерживания основного пика. Чувствительность настраивают таким образом, чтобы высота основного пика на хроматограмме стандартного раствора В была не менее 15 % полной шкалы прибора.

На хроматограмме стандартного раствора D разрешение (R) между пиком индапамида и метилнитрозоиндолина должно быть не менее 4,0; на хроматограмме стандартного раствора В для пика индапамида отношение сигнал/шум должно быть не менее 6.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси *N*-(2-метил-1*H*-индол-1-ил)-3-сульфамоил-4-хлорбензамида не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (не более 0,3 %); площадь любого дополнительного пика не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (не более 0,1%); сумма площадей всех дополнительных пиков на хроматограмме испытуемого раствора не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (не более 0,5%). Не учитывают пики, площадь которых

составляет менее половины площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (0,05 %).

Метилнитрозоиндолин. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С не более суток.

Буферный раствор рН 2,8. 1,5 г триэтиламина растворяют в 900 мл воды, прибавляют фосфорную кислоту концентрированную до рН $2,8 \pm 0,1$ и разбавляют водой до объёма 1000 мл.

Подвижная фаза. Ацетонитрил – тетрагидрофуран – буферный раствор рН 2,8 (7:20:73).

Раствор метилнитрозоиндолина. Около 1,25 мг (точная навеска) стандартного образца метилнитрозоиндолина [(2*RS*)-2-метил-1-нитрозо-2,3-дигидро-1*H*-индол] растворяют в ацетонитриле и разбавляют тем же растворителем до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют ацетонитрилом до объёма 100 мл.

Раствор сравнения. 0,025 г субстанции растворяют в 1,0 мл раствора метилнитрозоиндолина и разбавляют водой до объёма 10 мл. Полученный раствор выдерживают в течение 1 ч при температуре 4 °С и фильтруют.

Испытуемый раствор. 0,025 г субстанции растворяют в 1,0 мл ацетонитрила и разбавляют водой до объёма 10,0 мл. Полученный раствор выдерживают в течение 1 ч при температуре 4 °С и фильтруют.

Хроматографические условия

Колонка	15 см × 0,46 см	заполненная октадецилсиликагелем (C ₁₈), размер частиц 5 мкм;
Скорость подвижной фазы	1,4 мл/мин;	
Температура колонки	30 °С;	
Детектор	спектрофотометрический, λ 305 нм;	
Объем вводимой пробы	100 мкл.	

Пригодность хроматографической системы. Хроматографируют раствор сравнения. Хроматографическая система считается пригодной, если коэффициент r/v (отношение высоты пика метилнитрозоиндолина к высоте нижней точки кривой, соединяющей пик метилнитрозоиндолина с пиком индапамида) составляет не менее 6,7; отношение сигнал – шум для пика метилнитрозоиндолина не менее 3.

Допустимое содержание примесей. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика метилнитрозоиндолина должна быть не более разности площадей пиков метилнитрозоиндолина на хроматограммах раствора сравнения и испытуемого раствора (0,0005 %).

Вода. Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды»). Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл смеси хлороформ – метанол (9:1) и титруют реактивом К. Фишера.

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

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 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. Растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления или хранят при температуре 4 °С.

Раствор натрия эдетата. 0,2 г натрия эдетата растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

Подвижная фаза. Уксусная кислота ледяная – ацетонитрил – метанол – раствор натрия эдетата (0,1:17,5:17,5:65).

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 17,5 мл смеси ацетонитрил – метанол (1:1), доводят объем раствором натрия эдетата до метки и перемешивают.

Стандартный раствор А. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца примеси *N*-(2-метилиндол-1-ил)-3-сульфамойл-4-хлорбензамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 35 мл смеси ацетонитрил – метанол (1:1), доводят объем раствором натрия эдетата до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 35 мл смеси ацетонитрил – метанол (1:1), доводят объем раствором натрия эдетата до метки и перемешивают.

Стандартный раствор В. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью ацетонитрил – метанол – раствор натрия эдетата (17,5:17,5:65) до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора смесью ацетонитрил – метанол – раствор натрия эдетата (17,5:17,5:65) до метки и перемешивают.

Стандартный раствор С. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца индапамида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 17,5 мл смеси ацетонитрил – метанол (1:1), доводят объем раствора раствором натрия эдетата до метки и перемешивают.

Стандартный раствор D. Около 0,025 г (точная навеска) стандартного образца индапамида и около 0,045 г (точная навеска) стандартного образца метилнитрозоиндолина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 17,5 мл смеси ацетонитрил – метанол (1:1), доводят объем раствора раствором натрия эдетата до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка 20 см × 0,46 см заполненная октадецилсиликагелем (C₁₈), размер частиц 5 мкм;

Скорость подвижной фазы	2,0 мл/мин;
Температура колонки	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, λ 254 нм;
Объем вводимой пробы	10 мкл

Колонку уравнивают подвижной фазой до достижения стабильной базовой линии. Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор С, время удерживания основного пика индапамида должно быть около 10 мин.

Время регистрации хроматограммы должно не менее чем в 2 раза превышать время удерживания пика индапамида.

Относительное стандартное отклонение площади пика индапамида должно быть не более 2,0 %; фактор асимметрии пика индапамида должен быть не более 2,0; эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику индапамида, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание индапамида $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в субстанции в пересчете на безводное, свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (X) вычисляют по формуле:

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

где S – площадь пика индапамида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика индапамида на хроматограмме стандартного раствора С;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, г;

a – навеска субстанции, г;

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

P – содержание $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ в стандартном образце, %.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.