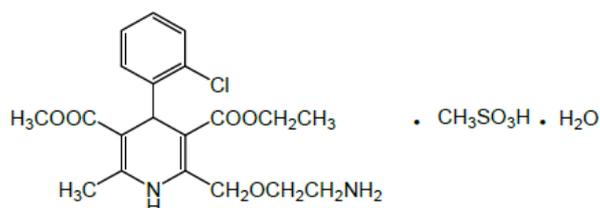


甲磺酸氨氯地平

Jiahuangsuan Anl üdiping

Amlodipine Mesylate



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$ 523.0

本品为(±) 2-[(2-氨基乙氧基)-甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸-3-乙酯, 5-甲酯 甲磺酸盐一水化合物, 按干燥品计算, 含 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot CH_4O_3S$ 应为 98.5% ~ 102.0%。

【生产要求】 必须对生产工艺进行评估以确定形成甲磺酸烷基酯的可能性, 特别是当反应溶媒含低级醇时, 很可能会出现这些杂质。必要时, 需对生产工艺进行验证以说明在成品中未检出甲磺酸烷基酯。

【性状】 本品为白色或类白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦回甜。

本品在甲醇、乙醇中易溶, 在水中略溶, 在丙酮中几乎不溶。

熔点 本品的熔点(中国药典 2015 年版四部通则 0612)为 140~144℃。

【鉴别】 (1) 取本品约 20mg, 加甲醇 1ml, 加 20% 氢氧化钠试液 2~4 滴, 振摇, 溶液显黄绿色。

(2) 取本品适量, 加盐酸溶液(0.9→1000)溶解并稀释制成每 1ml 中含 10 μ g 的溶液, 照紫外-可见分光光度法(中国药典 2015 年版四部通则 0401)在 200~400nm 范围内扫描, 在 239nm 的波长处有最大吸收, 在 361~369nm 的波长处有较大的宽幅吸收, 在 224nm 的波长处有最小吸收。

(3) 取本品适量(约相当于氨氯地平 20mg), 加甲醇 4ml, 超声 20 分钟使溶解, 作为供试品溶液; 另取甲磺酸氨氯地平对照品, 加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含 5mg 的溶液, 作为对照品溶液。照薄层色谱法(中国药典 2015 年版四部通则 0502)试验, 吸取上述两种溶液各 10 μ l, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以甲基异丁基酮-冰醋酸-水(2:1:1)的上层液为展开剂, 展开, 晾干, 喷以稀碘化铋钾试液, 立即检视, 供试品溶液所显主斑点的位置和颜色应与对照品溶液的主斑点相同。

(4) 在含量测定项下记录的色谱图中, 供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

(5) 本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱(光谱集 1133 图)一致。

以上(3)和(4)两项可选做一项。

【检查】溶液的澄清度与颜色 取本品 0.1g, 加 0.1mol/L 盐酸甲醇溶液 10ml, 溶液应

澄清；如显色，与黄绿色 2 号标准比色液（中国药典 2015 年版四部通则 0901 第一法）比较，不得更深。

有关物质 I 取本品适量，加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含 20mg 的溶液，作为供试品溶液；精密量取供试品溶液适量，用甲醇定量稀释制成每 1ml 中分别含 0.06mg 和 0.02mg 的溶液，作为对照溶液（1）和（2）。照薄层色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0502）试验，吸取上述三种溶液各 10 μ l，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以甲基异丁基酮-冰醋酸-水（2: 1: 1）的上层液为展开剂，展开后，80 $^{\circ}$ C 干燥 15 分钟，置紫外灯（254nm 和 365nm）下检视。供试品溶液如显杂质斑点，与对照溶液（1）的主斑点比较，不得更深（0.3%），深于对照溶液（2）主斑点的杂质斑点不得多于 2 个。

有关物质 II 取本品适量，加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液，作为供试品溶液；精密量取适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含 3 μ g 的溶液，作为对照溶液。照含量测定项下的色谱条件，精密量取供试品溶液与对照溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，氨氯地平杂质 I 峰（相对保留时间约 0.5）的峰面积乘以 2 不得大于对照溶液主峰面积（0.3%），其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积（0.3%）。供试品溶液的色谱图中小于对照溶液主峰面积 0.1 倍的色谱峰忽略不计。

残留溶剂 乙酸乙酯 取本品约 0.4g，精密称定，置顶空瓶中，精密加二甲基亚砜 2ml 使溶解，密封，作为供试品溶液；精密称取乙酸乙酯适量，用二甲基亚砜定量稀释制成每 1ml 中约含乙酸乙酯 1mg 的溶液，精密量取 2ml，置顶空瓶中，密封，作为对照品溶液。照残留溶剂测定法（中国药典 2015 年版四部通则 0861 第二法）测定，以 100% 二甲基聚硅氧烷（DB-1 或极性相近，30m \times 0.53mm，5 μ m）为固定液的毛细管柱为色谱柱；进样口温度为 200 $^{\circ}$ C，检测器温度为 250 $^{\circ}$ C，初始温度为 100 $^{\circ}$ C，维持 4 分钟，以每分钟 40 $^{\circ}$ C 的速率升温至 200 $^{\circ}$ C，维持 2 分钟；顶空瓶平衡温度为 80 $^{\circ}$ C，平衡时间 30 分钟，取对照品溶液顶空进样，各峰之间的分离度应符合要求。取供试品溶液与对照品溶液分别顶空进样，记录色谱图，按外标法以峰面积计算，均应符合规定。

干燥失重 取本品，在 80 $^{\circ}$ C 减压干燥至恒重，减失重量不得过 4.0%（中国药典 2015 年版四部通则 0831）。

炽灼残渣 取本品 1.0g，依法检查（中国药典 2015 年版四部通则 0841），遗留残渣不得过 0.1%。

重金属 取炽灼残渣项下遗留的残渣，依法检查（中国药典 2015 年版四部通则 0821 第二法），含重金属不得过百万分之二十。

【含量测定】 照高效液相色谱法（中国药典 2015 年版四部通则 0512）测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Phenomenex Luna C18 柱，4.6mm \times 250mm，5 μ m，或效能相当的色谱柱）；以甲醇-乙腈-0.7% 三乙胺溶液（取三乙胺 7.0ml，用水稀释至 1000ml，用磷酸调节 pH 值至 3.0 \pm 0.1）（35: 15: 50）为流动相；检测波长为 239nm。取甲磺酸氨氯地平 5mg，加浓过氧化氢溶液 5ml，置 70 $^{\circ}$ C 加热 10~30 分钟，作为系统适用性溶液，取 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图，氨氯地平峰保留时间约

为 18 分钟，氨氯地平峰与氨氯地平杂质 I 峰（相对保留时间约 0.5）的分离度应大于 4.5，理论板数按氨氯地平峰计算不低于 3000。

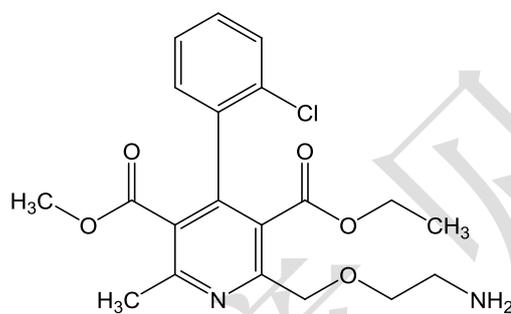
测定法 取本品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 50 μ g 的溶液，精密量取 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图。另取甲磺酸氨氯地平对照品适量，精密称定，同法测定。按外标法以峰面积计算，即得。

【类别】 钙通道阻滞药。

【贮藏】 遮光，密封保存。

【制剂】 甲磺酸氨氯地平片

附：氨氯地平杂质 I



$C_{20}H_{23}ClN_2O_5$, 406.9

3-乙基-5-甲基-2-[(2-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸
3-ethyl-5-methyl-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylate