**Нимодипин ФС**

**Нимодипин**

**Nimodipinum Вводится впервые**

3-(2-Метоксиэтил)-5-(пропан-2-ил)[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат]



|  |  |
| --- | --- |
| C21H26N2O7 | М.м. 418,4 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % нимодипина C21H26N2O7 в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Светло-желтый или желтый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в этилацетате, растворим или умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца нимодипина.

Если спектры различаются, то проводят дополнительное испытание. Готовят растворы субстанции и стандартного образца в метиленхлориде с концентрацией 20 г/л и снимают спектры, используя кювету с толщиной слоя 0,2 мм.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца.

**Температура плавления.** От 123 до 126 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Угол вращения.** От –0,10 ° до +0,10 ° (5 % раствор субстанции в ацетоне при длине кюветы 20 см, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл ацетона должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран – ацетонитрил – вода 200:200:600.

*Испытуемый раствор.* Около 20 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси А.* 5 мг стандартного образца примеси А нимодипина (3-(2-Метоксиэтил)-5-(пропан-2-ил)[2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат, CAS 85677-93-6) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 10 мг стандартного образца нимодипина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана, прибавляют 0,6 мл раствора примеси А и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности.* 5 мл раствора сравнения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель додецилсилильный для хроматографии (С12), 4 мкм;  |
| Температура колонки | 30 °С**;** |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 60 мкл; |
| Время хроматографирования | 45 мин. |

Хроматографируют подвижную фазу, раствор сравнения и испытуемый раствор, получая не менее двух хроматограмм для каждого из растворов.

*Относительное время удерживания.* Нимодипин – 1 (около 18 мин), примесь А – около 0,85.

*Пригодность хроматографической системы*. Определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение* между пиками примеси А и нимодипина должно быть менее 2,5;

на хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика нимодипина на хроматограмме раствора сравнения должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика нимодипина на хроматограмме раствора сравнения, должно быть не более 5,0% (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику нимодипина должна быть не менее 3000 теоретических тарелок;

 на хроматограмме раствора для проверки чувствительности:

- *отношение «сигнал/шум»* для пика нимодипина должен быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.*

Содержание примеси А и единичной неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S ·100}{S\_{0}·1000}=\frac{S}{S\_{0}·10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,2%;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, выходящие со свободным объемом колонки, пики, соответствующие пикам на хроматограмме ПФ, а также пики, площадь которых меньше площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 100-105 °С.

**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 ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 25 ЕЭ на 1 мг нимодипина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в этаноле 95 % c концентрацией 1 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нимодипина помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – вода 500:500

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм;  |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

*Пригодность хроматографической систомы.* На хроматограмме раствора нимодипина

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) нимодипина должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика нимодипина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нимодипина должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Содержание нимодипина C21H26N2O7 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S ∙ a\_{0 }∙P∙250∙100}{S\_{0}∙250∙a∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика нимодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика нимодипина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца нимодипина, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | Р | – | содержание нимодипина в стандартном образце нимодипина,%. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.