МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нимодипин, раствор для инфузий** |  | **ФС** |
| **Нимодипин, раствор для инфузий** |  |  |
| **Nimodipini solutio pro infusionibus**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нимодипин, раствор для инфузий. Представляет собой стерильный раствор нимодипина в подходящем водно-спиртовом растворителе. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества нимодипина C21H26N2O7.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества спирта этилового.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность***. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика нимодипина на хроматограмме раствора стандартного образца нимодипина (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,0 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Все растворы, содержащие нимодипин, защищают от света и используют сразу же после приготовления.

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

*Испытуемый раствор.* При необходимости испытуемый препарат разводят ПФ до концентрации нимодипина 0,2 мг/мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси А, растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца нимодипина, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана, прибавляют 2,0 мл раствора стандартного образца примеси A и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 3-(2-метоксиэтил)-5-(пропан-2-ил)[2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 85677-93-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель додецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 60 мкл; |
| Время хроматографирования | 45 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика нимодипина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси A и нимодипина должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика нимодипина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна превышать 2,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика нимодипина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Спирт этиловый.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах» методом газовой хроматографии или другой подходящей валидированной методикой.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 25,0 ЕЭ на 1 мг нимодипина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

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

*Испытуемый раствор.* При необходимости испытуемый препарат разводят ПФ до концентрации нимодипина 0,2 мг/мл.

*Раствор стандартного образца нимодипина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нимодипина, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца нимодипина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца 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 введений);

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

Содержание нимодипина C21H26N2O7 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙1}{S\_{0}∙L·25·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L·250},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика нимодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора стандартного образца нимодипина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нимодипина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание нимодипина в стандартном образце нимодипина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нимодипина в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.