**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нитрендипин** |  | **ФС** |
| **Нитрендипин** |  |  |
| **Nitrendipinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 5-Метил-3-этил[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат] | |
|  | |
| C18H20N2O6 | М.м. 360,36 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % нитрендипина C18H20NO6 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм. Под действием ультрафиолетового света образуется нитрофенилпиридин.

Растворы, содержащие нитрендипин, готовят непосредственно перед использованием, избегая прямого попадания солнечных лучей, в посуде из светозащитных материалов.

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

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 нитрендипина.

Если спектры различаются, 20 мг испытуемой субстанции и 20 мг стандартного образца по отдельности растворяют в 1 мл метиленхлорида и записывают спектры полученных растворов в кюветах с толщиной слоя 0,2 мм.

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—тетрагидрофуран—вода 140:220:640.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 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 сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг стандартного образца примеси A, 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 идентификации пиков.* Растворяют 2 мг стандартного образца нитрендипина для идентификации пиков, содержащего примеси B и C, в 0,5 мл тетрагидрофурана и доводят ПФ до 1,0 мл.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси A, 1,0 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: 5-метил-3-этил[2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 89267-41-4.

Примесь B: диметил[2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 21881-77-6.

Примесь C: диэтил[2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], CAS 21829-28-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, cиликагель октадецилсилильный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания нитрендипина. |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения А и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В и С используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу нитрендипина для идентификации пиков и хроматограмму раствора для идентификации пиков. Для идентификации пика примеси A используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси A.

*Относительное время удерживания соединений.* Нитрендипин – 1 (около 9 мин); примесь B – около 0,7; примесь A – около 0,8; примесь C – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками между пиками примеси А и нитрендипина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,15 %);

- площадь пика каждой из примесей B и C не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 7-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,7 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения А (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,16 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 25 мл 2-метил-2-пропанола и 25 мл хлорной кислоты разведённой и титруют 0,1 Мрастворомцерия(IV) сульфата (индикатор – 2 капли ферроина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мрастворомцерия(IV) сульфата соответствует 18,02 мг нитрендипина C18H20N2O6

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

\*Приводится для информации.