МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нимодипин, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Нимодипин, таблетки**  |  |  |
| **Nimodipini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нимодипин, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

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

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**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»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество нимодипина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Температура | 37 °C; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,99 г натрия ацетата тригидрата, 1,74 г уксусной кислоты ледяной и 3 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации нимодипина около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца* *нимодипина*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 67 мг (точная навеска) стандартного образца нимодипина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца нимодипина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 240 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество нимодипина C21H26N2O7, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}·a\_{0}·F·P·900·10·3}{A\_{0}·L·200·100·10}=\frac{A\_{1}·a\_{0}·F·P·0,135}{A\_{0}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность 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 одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (*Q*) от заявленного количества нимодипина C21H26N2O7.

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—тетрагидрофуран—вода 13:26:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 60 мг нимодипина, прибавляют 60 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нимодипина (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 60 мг (точная навеска) стандартного образца нимодипина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нимодипина (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нимодипина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси A (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси A (А) и доводят объём раствора раствором стандартного образца нимодипина (А) до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нимодипина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора 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 октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси A (Б), раствор стандартного образца нимодипина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Нимодипин – 1 (около 8,9 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 1,5.

Содержание примеси A в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·G∙100·1}{S\_{0}·a\_{1}∙L·100·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси A на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси A на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси A, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси A в стандартном образце примеси A, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нимодипина в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·G∙100·1·2}{S\_{0}·a\_{1}∙L·100·100·10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора стандартного образца нимодипина (Б);  |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нимодипина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание нимодипина в стандартном образце нимодипина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нимодипина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,5 %;

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

- сумма примесей (кроме примеси A) – не более 1,0 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают одну таблетку, прибавляют 1 мл воды, взбалтывают 1,5 мин, прибавляют 20 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят метанолом до концентрации нимодипина около 0,6 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца нимодипина (А) и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F·P∙50}{S\_{0}∙L∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P}{S\_{0}∙L∙2},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика нимодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора стандартного образца нимодипина (А);  |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нимодипина, мг; |
|  | *F* | – | фактор разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание нимодипина в стандартном образце нимодипина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нимодипина в одной таблетке, мг. |

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца нимодипина (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца нимодипина (А):

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* нимодипина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика нимодипина должно быть не более 1,5 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нимодипина, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·G∙100}{S\_{0}·a\_{1}∙L·100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика нимодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора стандартного образца нимодипина (А);  |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца нимодипина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание нимодипина в стандартном образце нимодипина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество нимодипина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».