МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Нитрендипин, таблетки ФС**

**Нитрендипин, таблетки**

**Nitrendipini tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нитрендипин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества нитрендипина C18H20N2O6.

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

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

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы готовят непосредственно перед использованием.

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг нитрендипина, прибавляют 2,5 мл тетрагидрофурана, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки и центрифугируют в течение 10 мин со скоростью 12000 об/мин. Для анализа используют надосадочную жидкость.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,8 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 8 мг стандартного образца примеси А, растворяют в 1,0 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 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 А и 1,0 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 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 раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения А и испытуемый раствор.

*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* (*R*) между пиками примеси А и нитрендипина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения (А):

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нитрендипина должна составлять не менее 9000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей*

- площадь пика примеси A не должна превышать трёхкратную площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,3 %).

- площадь пика каждой из примесей B и C не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,8 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 1,875 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг нитрендипина, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца нитрендипина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца нитрендипина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца нитрендипина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца нитрендипина:

- *фактор асимметрии пика (AS)* нитрендипина должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нитрендипина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание нитрендипина C18H20N2O6 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙10∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2∙50∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика нитрендипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика нитрендипина на хроматограмме раствора стандартного образца нитрендипина; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца нитрендипина, мг; |
|  | *P* | − | содержание нитрендипина в стандартном образце нитрендипина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество нитрендипина в одной таблетке, мг. |

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