**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Никорандил** |  | **ФС.2.1.0523** |
| **Никорандил** |  |  |
| **Nicorandilum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H9N3O4 | М.м. 211,17 |
| [65141-46-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

{2-[(Пиридин-3-ил-карбонил)амино]этил}нитрат.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % никорандила C8H9N3O4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в безводном этаноле, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в гептане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца никорандила.

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 16 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен иметь максимум при 262 нм. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 1 мл дифениламина; должно появиться синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 5,5 до 7,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота**—**триэтиламин**—**тетрагидрофуран**—**вода3:5:10:982.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси А, прибавляют 15 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до температуры 15–25 °С и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

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

Примечание

Примесь А: 2-[(пиридин-4-ил-карбонил)амино]этил нитрат [65141-47-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика никорандила. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Никорандил – 1 (около 19 мин); примесь А – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделитальной способности хроматографической системы  *разрешение (RS)* между пиками примеси А и никорандила должно быть не менее 2,5;

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика никорандила должно быть не менее 10;

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙25∙1∙1}{S\_{0}∙25∙100∙10}∙100,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика никорандила на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики менее 0,05 %.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфаты.** Не более 0,01 % (ОФС «Сульфаты», метод 1).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 г субстанции, растворяют в 30 мл спирта 50 %, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и доводят объём раствора водой до метки.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 21,12 мг никорандила C8H9N3O4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.