**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нимодипин** |  | **ФС.2.1.0525** |
| **Нимодипин** |  |  |
| **Nimodipinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H26N2O7 | М.м. 418,44 |
| [66085-59-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-(2-Метоксиэтил)-5-(пропан-2-ил)[(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат].

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % нимодипина C21H26N2O7 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Светло-жёлтый или жёлтый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца нимодипина.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 123 до 126 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От –0,10° до +0,10° (5 % раствор субстанции в ацетоне, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Угол вращения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного 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 сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 фармакопейного стандартного образца нимодипина, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана, прибавляют 0,6 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 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 [85677-93-6]).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель додецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| 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 А – около 0,85.

*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 чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика нимодипина должно быть не менее 10,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) нимодипина должен быть не более 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 100–105 °С.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 25 ЕЭ на 1 мг нимодипина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в этаноле 95 % c концентрацией нимодипина 1 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца нимодипина.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 50 мг (точная навеска) стандартного образца нимодипина, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм;  |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| 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.

Содержание нимодипина C21H26N2O7 в субстанции в пересчёте на сухое вещество ($X$) в процентах вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S ∙ a\_{0 }∙P∙250∙100}{S\_{0}∙a\_{1 }∙250∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика нимодипина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика нимодипина на хроматограмме раствора стандартного образца нимодипина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца нимодипина, мг; |
|  | *Р* | – | содержание нимодипина в стандартном образце нимодипина,%; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %.  |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренном упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.