

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«НИМОДИПИН»

XX/2018:1245

Введена в действие с [REDACTED] 2018 года
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от [REDACTED] № [REDACTED]

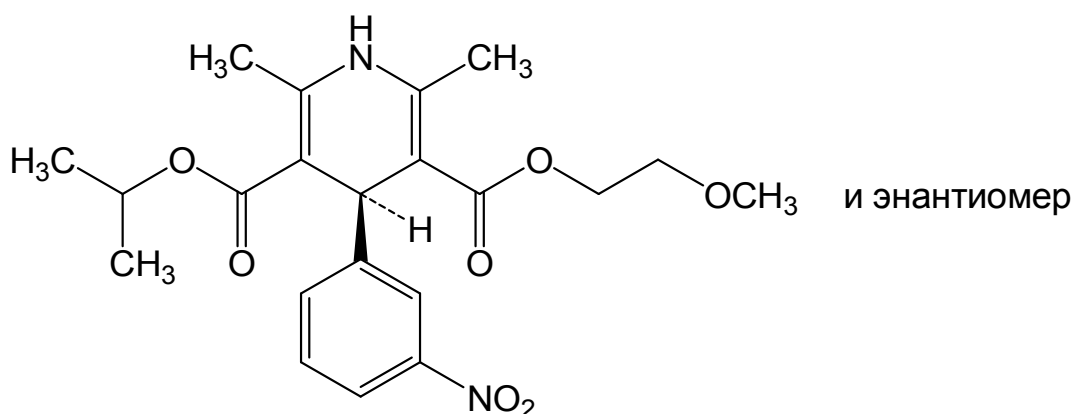
Новая статья
Разработана на основе частной фармакопейной
статьи Европейской фармакопеи 04/2016:1245
Nimodipine

XX/2018:1245

НИМОДИПИН

Nimodipinum

NIMODIPINE



C₂₁H₂₆N₂O₇
[66085-59-4]

М.м. 418,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Метоксиэтил-1-метилэтил-(4*RS*)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,5 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Светло-желтый или желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в этилацетате, умеренно растворим этаноле безводном.

Обладает полиморфизмом (5.9).

При воздействии ультрафиолетового света образуется производное нитрофенилпиридина.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Испытуемый образец выдерживает испытание «Угол оптического вращения», как указано в разделе «Испытания».

В. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО нимодипина.

Если спектры, полученные с использованием образцов в твердом состоянии, отличаются, то для получения новых спектров используют 20 г/л растворы в метиленхлориде *P* и кювету с толщиной слоя 0,2 мм.

ИСПЫТАНИЯ

Растворы готовят непосредственно перед применением с защитой от света или при длинноволновом свете (>420 нм).

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в ацетоне *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Угол оптического вращения (2.2.7). От $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$. Измеряют угол оптического вращения раствора S.

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 40 мг испытуемого образца растворяют в 2,5 мл тетрагидрофурана *P* и доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). 4 мг ФСО нимодипина для идентификации пиков (содержит примесь С) растворяют в 0,25 мл тетрагидрофурана *P* и доводят подвижной фазой до объема 2,5 мл.

Раствор сравнения (с). 0,5 мл испытуемого раствора доводят подвижной фазой до объема 25,0 мл. Смешивают 0,5 мл полученного раствора с 0,5 мл ФСО нимодипина примеси А и доводят подвижной фазой до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– температура: 40 °С;

– подвижная фаза: метанол *P* — тетрагидрофуран *P* — вода *P* (20:20:60, об/об/об);

– скорость подвижной фазы: 2,0 мл/мин;
– спектрофотометрический детектор, длина волны 235 нм;
– объем вводимой пробы: по 20 мкл;
– время хроматографирования: 4,5-кратное время удерживания нимодипина.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пик примеси С, используя хроматограмму раствора сравнения (b) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО нимодипина для идентификации пиков; идентифицируют пик примеси А, используя хроматограмму раствора сравнения (c).

Относительное удерживание (по отношению к нимодипину, время удерживания — около 7 мин): примесь С — около 0,5; примесь А — около 0,9.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (c):

– коэффициент разделения пиков: не менее 4,0 (H_p — высота пика примеси А относительно базовой линии; H_v — расстояние между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик примеси А и пик нимодипина).

Предельное содержание примесей:

– примесь С (не более 0,2 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего примеси С, не должна превышать 2-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– неспецифицированные примеси (не более 0,10 %): на хроматограмме испытуемого раствора площадь любого пика, кроме основного и пика примеси С, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– сумма примесей (не более 0,5 %): на хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей всех пиков, кроме основного, не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a);

– неучитываемый предел (0,05 %): на хроматограмме испытуемого раствора не учитывают пики с площадью менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a).

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 1,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Растворы готовят непосредственно перед применением с защитой от света или при длинноволновом свете (>420 нм).

0,180 г испытуемого образца растворяют при аккуратном нагреве в смеси из 25 мл 2-метил-2-пропанола Р и 25 мл раствора кислоты хлорной Р. Прибавляют 0,1 мл ферроина Р. Титруют 0,1 М раствором церия сульфата. При приближении к конечной точке титрования титруют медленно. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора церия сульфата соответствует 20,92 мг $C_{21}H_{26}N_2O_7$.

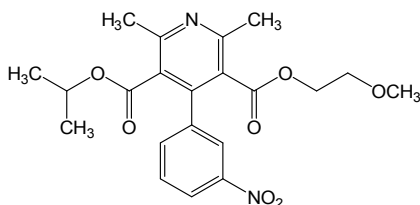
ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте

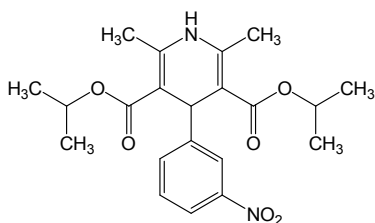
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: С.

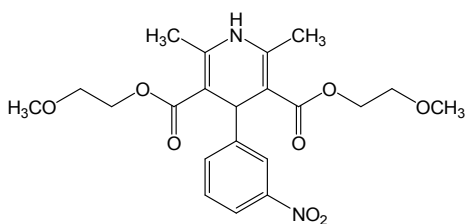
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования (2034)*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): А, В.



А. 2-Метоксиэтил-1-метилэтил-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат.



В. Бис(1-метилэтил)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.



С. Бис(2-метоксиэтил)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат.