

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Нифедипин

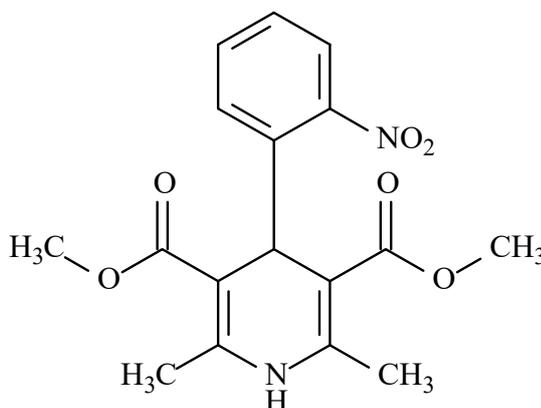
ФС.2.1.0029.15

Нифедипин

Nifedipinum

Взамен ВФС 42-1457-84

Диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат]



$C_{17}H_{18}N_2O_6$

М. м. 346,33

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$ в пересчете на сухое вещество.

При проведении испытаний растворы защищают от света и используют сразу же после приготовления.

Описание. Желтый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца нифедипина.

2. Тонкослойная хроматография

Испытуемый раствор. 0,010 г субстанции растворяют в 10 мл метанола.

Раствор стандартного образца. 0,010 г стандартного образца нифедипина растворяют в 10 мл метанола.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F₂₅₄ наносят по 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора и раствора стандартного образца. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью растворителей этилацетат – циклогексан (40:60) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должно соответствовать пятну на хроматограмме раствора стандартного образца нифедипина.

3. Качественная реакция

1 % раствор натрия нитрита. 10 мл 10 % раствора натрия нитрита разбавляют водой до 100 мл.

Раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. 0,5 г нафтилэтилендиамина дигидрохлорида растворяют в 100 мл воды.

Раствор аммония сульфамата. 5 г аммония сульфамата растворяют в 100 мл воды.

0,025 г субстанции помещают в пробирку, прибавляют 10 мл смеси хлористоводородная кислота концентрированная – вода – спирт 96 % (1,5:3,5:5) и нагревают до растворения. Прибавляют 0,5 г цинка гранулированного и оставляют на 5 мин. Полученный раствор фильтруют, прибавляют к фильтрату 5 мл 1 % раствора натрия нитрита и оставляют на 2 мин. Прибавляют 2 мл раствора аммония сульфамата, энергично встряхивают и прибавляют 2 мл раствора нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. Должно появиться красное окрашивание, не исчезающее в течение 5 мин.

Температура плавления. От 171 до 175 °С (ОФС «Температура плавления»).

Примеси основного характера. Не более 0,14 %. Около 4,0 г (точная навеска) субстанции растворяют на ультразвуковой бане в 160 мл уксусной кислоты ледяной. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски раствора от коричневатой-желтой до зеленой (индикатор – 0,25 мл 0,2 % раствора нафтолбензеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

На титрование должно пойти не более 0,48 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил – метанол – вода (9:36:55).

Испытуемый раствор. Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 10 мл метанола, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца примеси А. Около 0,1 г (точная навеска) примеси А нифедипина (диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат]) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанола до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца примеси В. Около 0,1 г (точная навеска) примеси *В* нифедипина (диметил[2,6-диметил-4-(2-нитрозофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат]) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца примеси *А*, 0,5 мл раствора стандартного образца примеси *В* и 0,5 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка	15 × 0,46 см с октадецилсиликагелем (С18), 5 мкм;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 235 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 2 раза превышать время удерживания основного пика. Порядок элюирования пиков: примесь *А*, примесь *В*, нифедипин.

Время удерживания нифедипина около 15 мин. Относительное время удерживания примеси *А* – около 0,65; примеси *В* – около 0,80.

Разрешение (*R*) между пиками примеси *А* и примеси *В* должно быть не менее 1,5, между пиками примеси *В* и нифедипина – не менее 1,5.

На хроматограмме испытуемого раствора площади пиков примесей *А* и *В* не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,1 %); ни один из пиков, кроме основного пика и пиков примеси *А* и

примеси *B*, не должен иметь площадь, превышающую площадь пика нифедипина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,1 %). Сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 0,3 %.

Не учитывают пики с площадью менее 0,1 площади пика нифедипина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (0,01 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 0,25 г субстанции взбалтывают в течение 10 мин с 25 мл воды и фильтруют. Для анализа отбирают 10 мл фильтрата.

Сульфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Сульфаты»). 0,5 г субстанции взбалтывают в течение 10 мин с 25 мл воды и фильтруют. Для анализа отбирают 10 мл фильтрата.

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

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

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

Количественное определение. Около 0,13 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 25 мл 2-метил-2-пропанола и 25 мл хлорной кислоты разведенной и титруют 0,1 М раствором церия(IV) сульфата

(индикатор – 0,1 мл раствора ферроина) до исчезновения розовой окраски раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора церия(IV) сульфата соответствует 17,32 мг нифедипина $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.