**Бисопролола фумарат, таблетки ФС**

**Бисопролол, таблетки**

**Bisoprololi fumaratis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бисопролола фумарат, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бисопролола фумарата (C18H31NO4)2·C4H4O4.

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

**Подлинность**. 1. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца бисопролола фумарата (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца бисопролола фумарата в области длин волн от 200 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку бисопролола фумарата (в случае дозировок менее 10 мг используют объединенную пробу из нескольких таблеток, содержащую не менее 10 мг бисопролола фумарата). Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор разводят средой растворения до концентрации бисопролола фумарата около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца бисопролола фумарата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца бисопролола фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения*. 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бисопролола фумарата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 223 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество бисопролола фумарата, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца бисопролола фумарата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца бисопролола фумарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бисопролола фумарата в стандартном образце бисопролола фумарата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бисопролола фумарата в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) бисопролола фумарата (C18H31NO4)2·C4H4O4.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Ацетонитрил – вода для хроматографии 20:80.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Доводят 5,8 мл концентрированной ортофосфорной кислоты водой до 1,0 л.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Доводят 5,8 мл концентрированной ортофосфорной кислоты ацетонитрилом до 1,0 л.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 20 мг бисопролола фумарата, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл растворителя, взбалтывают и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы со стандартным образцом бисопролола для проверки пригодности системы растворяют в 1,0 мл растворителя.

Срок годности раствора – 1 мес. при хранении в холодильнике.

*Примечания*

Примесь А: (2RS)-1-[4-(Гидроксиметил)фенокси]-3-[(пропан-2-ил)амино]пропан-2-ол, CAS 62572-93-4;

примесь Е: (EZ)-N-(Пропан-2-ил)-3-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси] этокси}метил)фенокси]проп-2-ен-1-амин, CAS 1217245-60-7;

примесь G: (2RS)-3-[(Пропан-2-ил)амино]-1-{4-[({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси}метокси)метил]фенокси}пропан-2-ол, CAS 1215342-36-1;

примесь К: {2-[(Пропан-2-ил)окси]этил}{4-[(2*RS*)-2-гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси]бензоат}, CAS 864544-37-6;

примесь L: 4-[(2*RS*)-2-Гидрокси-3-[(пропан-2-ил)амино]пропокси] бензальдегид, CAS 29122-74-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 20 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 36 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–4 | 95 | 5 | Изократический |
| 4–8 | 95→80 | 5→20 | Линейный градиент |
| 8–15 | 80 | 20 | Изократический |
| 15–34 | 80→20 | 20→80 | Линейный градиент |
| 34–36 | 20 | 80 | Изократический |
| 36–45 | 95 | 5 | Изократический |

Хроматографируют раствор сравнения, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы отношение *p/v* между пиками бисопролола и примеси G должно быть не менее 2,5, где *p* – высота пика примеси G по отношению к базовой линии, *v* – высота между базовой линией и нижней точкой кривой, разделяющей пик бисопролола и пик примеси G.

На хроматограмме раствора сравнения:

– фактор асимметрии пика (*AS*) бисопролола должен быть не более 1,5;

– относительное стандартное отклонение значений времени удерживания бисопролола должно быть не более 10 % (6 определений);

– относительное стандартное отклонение значений площади пика бисопролола должно быть не более 10 % (6 определений);

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

После проверки пригодности хроматографической системы хроматографируют последовательно растворитель и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Бисопролола фумарат – 1 (20±2 мин), примесь А – около 0,50, примесь Е – около 1,09, примесь G – около 1,03, примесь К – около 1,05, примесь L – около 0,55, фумаровая кислота – 0,3.

*Допустимое содержание примесей*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков каждой из примесей G, K, L не должна превышать более чем в 2,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси A не должна превышать более чем в 1,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пиков примеси Е и единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики ввода, пики, регистрируемые после 36 мин, пики растворителя, пик фумаровой кислоты и пики, площадь которых менее 0,25 площади пика бисопролола на хроматограмме раствора сравнения (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.

*Растворитель.* Ацетонитрил – вода 7:13.

*Подвижная фаза.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл растворителя, прибавляют 5 мл гептанфторбутиловой кислоты, 5 мл диэтиламина и 2,5 мл муравьиной кислоты безводной и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 25 мг бисопролола фумарата, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. После охлаждения доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют или фильтруют.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца бисопролола фумарата.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца бисопролола фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл растворителя, перемешивают до полного растворения и доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 12,5 × 0,46 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (C 8), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 273 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бисопролола фумарата и испытуемый раствор.

*Проверка пригодности хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца бисопролола фумарата:

– фактор асимметрии пика (*AS*) бисопролола должен быть не более 2;

– относительное стандартное отклонение значений площади пика бисопролола должно быть не более 2 % (6 определений).

Содержание бисопролола фумарата (C18H31NO4)2·C4H4O4 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте.