**Ивабрадина гидрохлорид, ФС**

**таблетки**

**Ивабрадин, таблетки Вводится впервые**

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

Содержит ивабрадина гидрохлорида C27H36N2O5·HCl в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ивабрадина C27H36N2O5.

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

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

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 1,0 воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,0±0,05.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – буферный раствор 25:75.

*Растворитель.* Вода – ацетонитрил 40:60.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 15 мг ивабрадина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют около 30 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг стандартного образца ивабрадина гидрохлорида, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты и нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, 20 мл растворителя, перемешивают в течение 15 мин и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют растворитель, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца ивабрадина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиком ивабрадина и пиком примеси с относительным временем удерживания около 1,9 должно быть не менее 5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика ивабрадина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых менее 0,1 площади пика ивабрадина 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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – буферный раствор 30:70.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 15 мг ивабрадина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют около 30 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца ивабрадина гидрохлорида*. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца ивабрадина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ивабрадина гидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца ивабрадина гидрохлорида:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) ивабрадинадолжен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ивабрадинадолжно быть не более 2,0 % (не менее 6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ивабрадина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание ивабрадина C27H36N2O5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙G∙P∙0,9278}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙0,9278}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика ивабрадина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ивабрадина на хроматограмме раствора стандартного образца ивабрадина гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца ивабрадина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание ивабрадина гидрохлорида в стандартном образце ивабрадина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ивабрадина в одной таблетке, мг; |
|  | *0,9278* | – | фактор пересчета ивабрадина гидрохлорида на ивабрадин. |

**Хранение.** При температуре не выше 30 °С.

\*В случае, если содержание какой-либо неидентифицированной примеси или их сумма влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют «Раствор плацебо». Для приготовления плацебо используют навески всех вспомогательных веществ в том же соотношении, как и при приготовлении препарата. Для проведения испытания готовят «Раствор плацебо» по той же схеме, как описано для «Испытуемого раствора».