Ивабрадина гидрохлорид

Ивабрадин

Ivabradini hшdrochloridum Вводится впервые

3-[3-({[(7*S*)-3,4-Диметоксибицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил]метил}(метил)амино)пропил]-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-3-бензазепин-2-она гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C27H36N2O5·HCl | М.м. 505,0 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ивабрадина гидрохлорида C27H36N2O5·HCl в пересчёте сухое вещество.

Описание. Порошок от белого до светло-жёлтого цвета.

Растворимость. Легко растворим или растворим в воде, мало или очень мало растворим в ацетоне.

Подлинность

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

*2.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца («Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.*Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для определения 30 мг субстанции растворяют в 2 мл воды.

**Удельное вращения**. От +26 до +29 при длине волны 365 нм в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в диметилсульфоксиде, ОФС «Поляриметрия»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* 1,32 г аммония фосфата помещают в химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора потенциометрически раствором концентрированного аммиака до 9,5±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты 1:9.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил – метанол 3:7.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску субстанции-смеси, соответствующую около 25 мг ивабрадина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, диспергируют в 8 мл растворителя, обрабатывая ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём суспензии растворителем до метки. Суспензию центрифугируют в течение 10 мин при не менее чем 3500 об/мин и отбирают прозрачный центрифугат. Срок годности раствора – 50 ч при температуре 7 °С.

*Раствор 1 стандартного образца ивабрадина гидрохлорида.* Около 27 мг (точная навеска) стандартного образца ивабрадина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор 2 стандартного образца ивабрадина гидрохлорида.* 1,0 мл раствора 1 стандартного образца ивабрадина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 52 ч при температуре 7 °С.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 14 мг (точная навеска) стандартного образца ивабрадина для проверки пригодности хроматографической системы помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, прибавляют 3 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности.* 1,0 мл раствора 2 стандартного образца ивабрадина гидрохлоридапомещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь IB-12: 3-[3-({[(7*S*)-3,4-Диметоксибицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил]метил}(метил)амино)пропил]-7,8-диметокси-1,3-дигидро-2*H*-3-бензазепин-2-он, CAS 1086026-31-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 см × 0,46 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 7 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объем пробы | 5 мкл; |

Перед началом анализа колонку промывают смесью вода – ацетонитрил 5:95.

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 35 | 65 → 55 | 35 → 45 | Линейный градиент |
| 35 – 40 | 55 → 40 | 45 → 60 | Линейный градиент |
| 40 – 45 | 40 | 60 |  Изократический |
| 45 – 46 |  40 → 65 |  60 → 35 |  Линейный градиент |
| 46 – 50 |  65 |  35 |  Изократический |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности, раствор 2 стандартного образца ивабрадина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками примеси IB-12 и ивабрадина должно быть не менее 5;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ивабрадина должно быть не менее 15;

на хроматограмме раствора 2 стандартного образца ивабрадина:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) ивабрадина должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ивабрадина должно быть не более 4 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ивабрадина, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

*Относительные времена удерживания соединений.* Ивабрадин – 1 (около 30 мин); примесь IB-13 – около 0,70; примесь ШИ-14 – около 0,73; примесь IB-15 – около 0,77; примесь IB-16 – около 0,80; примесь IB-18 – около 0,88; примесь IB-12 – около 1,19.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙468,59∙10∙1000}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙505,05∙10∙100}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙9,278}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{i}$$ | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ивабрадина на хроматограмме раствора 2 стандартного образца ивабрадина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца ивабрадина гидрохлорида, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание ивабрадина гидрохлорида в стандартном образце ивабрадина гидрохлорида, %. |
|  | *L* | − | теоретическое содержание ивабрадина в 1 г субстанции-смеси, мг/г; |
|  | 468,59 | − | молекулярная масса ивабрадина; |
|  | 505,05 | − | молекулярная масса ивабрадина гидрохлорида |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики растворителя, пик иона бромида (около 2 мин) и пики с площадью менее 0,10 %.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 10 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 85 ± 5 °С.

**Сульфатная зола**. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 1,0 мл концентрированной азотной кислоты и титруют 0,1Мраствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 50,50 мг ивабрадина гидрохлорида C27H36N2O5·HCl.

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.