МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ивабрадина гидробромид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Ивабрадин, таблетки** |  |  |
| **Ivabradini hydrobromidi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ивабрадина гидробромид, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

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

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

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

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

**\*Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 1,32 г аммония фосфата, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора аммиака раствором концентрированным 25 % до 9,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—метанол 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг ивабрадина, прибавляют 8 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, периодически встряхивая. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют при 3500 об/мин в течение 10 мин и при необходимости фильтруют. Срок годности раствора 48 ч при температуре 7 °С.

*Раствор стандартного образца ивабрадина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 27 мг (точная навеска) стандартного образца ивабрадина гидрохлорида, прибавляют 8 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 48 ч при температуре 7 °С.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца ивабрадина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 7 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 45 мин. |

Перед началом анализа колонку уравновешивают смесью вода—ацетонитрил 5:95.

*Режим хроматографирования*

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

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ивабрадин – 1 (около 29 мин); бромид-анион – около 0,07.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ивабрадина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора стандартного образца ивабрадина гидрохлорида:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ивабрадина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ивабрадина, должна составлять не менее 10 000 теоретических тарелок.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·10·0,5·468,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10·100·505,0}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·468,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·200·505,0}, $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ивабрадина на хроматограмме раствора стандартного образца ивабрадина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых 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; |
|  | *468,6* | − | молекулярная масса ивабрадина; |
|  | *505,0* | − | молекулярная масса ивабрадина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пик бромид-аниона и примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,4 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—раствор калия дигидрофосфата 300:700.

*Растворитель.* Метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг ивабрадина, прибавляют 70 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин. Прибавляют 30 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, периодически встряхивая. Охлаждают раствор до комнатной температуры, удаляют магнит, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 3500 об/мин в течение 10 мин. Срок годности раствора 23 ч.

*Раствор стандартного образца ивабрадина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 16 мг (точная навеска) стандартного образца ивабрадина гидрохлорида, прибавляют 30 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 24 ч.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 283 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ивабрадина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Ивабрадин – около 3 мин.

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

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

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

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G·200·2,5·468,6}{S\_{0}·a\_{1}·L·50·5·505,0}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·G·2·468,6}{S\_{0}·a\_{1}·L·505,0},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика ивабрадина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ивабрадина на хроматограмме раствора стандартного образца ивабрадина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых 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; |
|  | *468,6* | **–** | молекулярная масса ивабрадина; |
|  | *505,0* | **–** | молекулярная масса ивабрадина гидрохлорида. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации производителя.