**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Небиволола гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Небиволол**  |  |  |
| **Nebivololi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (1*RS*,1′*RS*)-1,1′-[(2*RS*,2′*SR*)-*бис*(6-Фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил)]-2,2′-иминодиэтанола гидрохлорид |
|  |
| C22H25F2NO4∙HCl | М.м. 441,9  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % небиволола гидрохлорида C22H25F2NO4∙HCl в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Умеренно растворим в диметилформамиде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 небиволола гидрохлорида.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

*Тетрабутиламмония гидросульфата раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—тетрабутиламмония гидросульфата раствор 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—ацетонитрил 50:950.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.*  В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца небиволола гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида (Б).* В мерную колбу на 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 1.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50,0 мг стандартного образца примеси 1, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 2.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50,0 мг стандартного образца примеси 2, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 3.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50,0 мг стандартного образца примеси 3, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 200 мг стандартного образца небиволола гидрохлорида, растворяют в растворителе и прибавляют по 150 мкл раствора стандартного образца примеси 1, раствора стандартного образца примеси 2 и раствора стандартного образца примеси 3, доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 1,0 мл раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

 Примечание

 Примесь 1: (*S*)-1-[(*R*)-6-фторхроман-2-ил]-2-({(*R*)-2-[(*S*)-6-фторхроман-2-ил]-2-годроксиэтил}амино)этанола гидрохлорид и стереоизомеры.

 Примесь 2: 2-{бензил-[2-(6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-ил)-2-гидроксиэтил]амино}-1-(6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-ил)этанол, CAS 929706-85-4.

 Примесь 3: 2-[{2-(3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-ил)-2-гидроксиэтил}амино]-1-(6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-ил)этанол, CAS 129101-34-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм. |
| Объём пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–18 | 76 | 24 |
| 18–30 | 76→65 | 24→35 |
| 30–45 | 65 | 35 |
| 45–46 | 65→76 | 35→24 |
| 46–55 | 76 | 24 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Небиволол – 1 (около 18 мин); примесь 3 – около 0,8; примесь 1 – около 1,1; примесь 2 – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*– разрешение (RS)* между пиками небиволола и примеси 1 должно быть не менее 1,5;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* небиволола должен быть не более 2,0;

 – *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику небиволола, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика небиволола должно быть не менее 8;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика небиволола должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙0,1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000}, $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика небиволола на хроматограмме раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида (Б); |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца небиволола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание небиволола гидрохлорида в стандартном образце небиволола гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– каждая из примесей 1, 2 или 3 – не более 0,15 %;

– любая другая примесь – не более 0,10 %;

– сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Энантиомерная чистота.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—этанол—2-пропанол—гексан 90:5:5:0,1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска)

субстанции, растворяют в 2,5 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида.* В мерную колбувместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца небиволола гидрохлорида, растворяют в 2,5 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФ до метки.

 Примечание

 L-Небиволол: (1*R*)-1-[(2*R*)-(6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-ил)]-2-{[(2R)-2[(2S)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-хроман-2-ил)]-2-гидроксиэтил]амино}этанол, CAS 118457-16-2.

D-Небиволол: (1*S*)-1-[(2*S*)-(6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-ил)]-2-{[(2S)-2[(2R)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-хроман-2-ил)]-2-гидроксиэтил]амино}этанол, CAS 118457-15-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-дихлорфенилкарбамоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* L-Небиволол – около 10,5 мин;
D-небиволол – около 15,5 мин.

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

 ***–****разрешение (RS)* между пиками L-небиволола и D-небиволола должно быть не менее 2,0;

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

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

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

 – *относительное стандартное отклонение* площади пика D-небиволола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

 Содержание L-небиволола и D-небиволола в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

L-Небиволола должно быть от 48,5 % до 51,5 %, D-небиволола должно быть от 48,5 % до 51,5 %.

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

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

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

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**

 ***Небиволола гидрохлорид.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида (А) (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 74 | 26 |
| 15–20 | 74→30 | 26→70 |
| 20–25 | 30 | 70 |
| 25–25,1 | 30→74 | 70→26 |
| 25,1–32 | 74 | 26 |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида.

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

 – *фактор асимметрии* *пика (AS)* небиволола должен быть не более 2,0;

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

 – *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику небиволола, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание небиволола гидрохлорида C22H25F2NO4∙HCl в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙25∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙50∙5∙(100 –W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100 –W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика небиволола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика небиволола на хроматограмме раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца небиволола гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание небиволола гидрохлорида в стандартном образце небиволола гидрохлорида, %.  |

***Хлориды.*** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл метанола и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

 1,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 3,545 мг натрия хлорида NaCl.

 **Хранение**. В сухом защищённом от света месте.