МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Небиволола гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Небиволол, таблетки** |  |  |
| **Nebivololi hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат небиволола гидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит небиволола гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества небиволола C22H25F2NO4.

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

**Подлинность**

*1.**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»).

*2. Спектрофотометрия**(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида в области от 250 до 310 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 5,0 мг небиволола, растворяют в 30 мл метанола, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,9 мг стандартного образца небиволола гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Тетрабутиламмония гидросульфата раствор 0,34 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,4 г тетрабутиламмония гидросульфата, растворяют в 900 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. К полученному раствору прибавляют 0,3 мл диэтиламина и перемешивают.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрабутиламмония гидросульфата раствор 0,34 %—ацетонитрил 740:260.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл метанола и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 50 мг небиволола гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца примеси 1*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 7,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 1, прибавляют 60 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 16,35 мг (точная навеска) стандартного образца небиволола гидрохлорида, прибавляют 60 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 1, прибавляют 8 мл метанола и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 54,5 мг стандартного образца небиволола гидрохлорида, прибавляют 9 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 1 и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,45 мг стандартного образца небиволола гидрохлорида, прибавляют 60 мл метанола обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 19 мл метанола и доводят объём раствора ПФ 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками небиволола и примеси 1 должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

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

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

Содержание примеси 1 в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси 1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси 1 на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси 1, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси 1 в стандартном образце примеси 1, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество небиволола в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *405,4* | − | молекулярная масса небиволола; |
|  | *441,9* | − | молекулярная масса небиволола гидрохлорида. |

Содержание любой другой примеси в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой другой примеси хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика небиволола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца небиволола гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание небиволола гидрохлорида в стандартном образце небиволола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество небиволола в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *405,4* | – | молекулярная масса небиволола; |
|  | *441,9* | – | молекулярная масса небиволола гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей*:

– примесь 1 – не более 0,15 %;

– любая другая примесь **–** не более 0,3 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 4,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, встряхивают в течение 20 мин, прибавляют 150 мл спирта 96 %, обрабатывают ультразвуком в течение 35 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм. При необходимости полученный раствор разводят ПФ до концентрации небиволола около 0,025 мг/мл.

*Раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 27,25 мг (точная навеска) стандартного образца небиволола гидрохлорида, растворяют в 70 мл спирта 96 %, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов при 281 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя воду в качестве раствора сравнения.

Содержание небиволола C22H25F2NO4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца небиволола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание небиволола гидрохлорида в стандартном образце небиволола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество небиволола в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *405,4* | **–** | молекулярная масса небиволола; |
|  | *441,9* | **–** | молекулярная масса небиволола гидрохлорида. |

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 15 мг небиволола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 16,35 мг (точная навеска) стандартного образца небиволола гидрохлорида, прибавляют 10 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца небиволола гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание небиволола C22H25F2NO4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика небиволола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика небиволола на хроматограмме раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца небиволола гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание небиволола в стандартном образце небиволола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество небиволола в одной таблетке; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *405,4* | – | молекулярная масса небиволола; |
|  | *441,9* | – | молекулярная масса небиволола гидрохлорида. |

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