

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Небиволола гидрохлорид

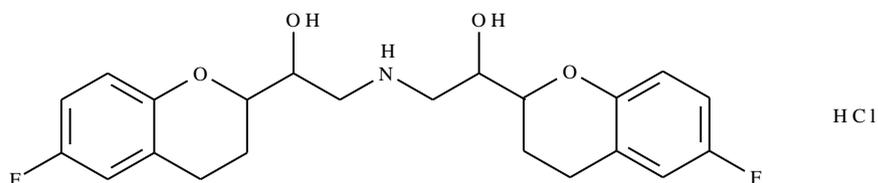
ФС.2.1.0246.22

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



$C_{22}H_{25}F_2NO_4 \cdot HCl$

М.м. 441,9

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % небиволола гидрохлорида  $C_{22}H_{25}F_2NO_4 \cdot HCl$  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  $cm^{-1}$  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 мл помещают 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-гидроксиэтил}амино)этанола гидрохлорид и стереоизомеры.

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

Примесь 3: 2-[{2-(3,4-дигидро-2H-хроман-2-ил)-2-гидроксиэтил}амино]-1-(6-фтор-3,4-дигидро-2H-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 ( $R_s$ )* между пиками небиволола и примеси 1 должно быть не менее 1,5;

– *фактор асимметрии пика ( $A_s$ )* 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 ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot 0,1 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 1000},$$

где  $S_1$  – площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика небиволола на хроматограмме раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида (Б);

$a_1$  – 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 колбу вместимостью 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-[[2*R*)-2[(2*S*)-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-[[2*S*)-2[(2*R*)-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;
Объем 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* ( $R_S$ ) между пиками L-небиволола и D-небиволола должно быть не менее 2,0;

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

– *фактор асимметрии пика* ( $A_s$ ) 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.** В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «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 ( $A_s$ )* 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  $C_{22}H_{25}F_2NO_4 \cdot HCl$  в субстанции в процентах ( $X$ ) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 5 \cdot 25 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 5 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

где  $S_1$  – площадь пика небиволола на хроматограмме испытуемого раствора;

- $S_0$  – площадь пика небиволола на хроматограмме раствора стандартного образца небиволола гидрохлорида;
- $a_1$  – навеска субстанции, мг;
- $a_0$  – 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.