МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ивабрадина гидробромид** |  | **ФС.2.1.0503** |
| **Ивабрадин** |  |  |
| **Ivabradini hydrobromidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C27H36N2O5∙HBr | М.м. 549,49 |
| [155974-00-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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 гидробромид.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ивабрадина гидробромида C27H36N2O5·HBr в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в метаноле, мало растворим в воде, очень мало растворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца ивабрадина гидробромида.

*2. Качественная реакция*. Раствор 20 мг субстанции в 2 мл воды должен давать характерную реакцию Б на бромиды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

\***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 потенциометрически аммиака раствором концентрированным 25 % до 9,5, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

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

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг субстанции, прибавляют 8,0 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 48 ч, при температуре 7 °С.

Примечание

Примесь 1: 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 [1086026-31-4].

*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. |

*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 |

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

Хроматографируют испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ивабрадин – 1 (около 29 мин); бромид-анион – около 0,07; примесь 1 – около 1,19.

*Допустимое содержание примесей*. Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- примесь 1 – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,15 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пик бромид-аниона и пики площадь которых менее 0,05 %.

**Вода.** Не более 4,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы»).

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 1,0 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоты растворе 1 М, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, нагревают до температуры 800 °C, пока остаток в тигле не приобретёт белый или серый цвет. Полученный остаток охлаждают, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают, повторно прокаливают и охлаждают. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 4,0 мл стандартного раствора 5 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор для проверки пригодности системы*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

Прибавляют к 12,0 мл каждого раствора 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

- эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

- окраска раствора для проверки пригодности системы должна быть не менее интенсивна, чем окраска эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,5 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной, прибавляют 10 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 54,95 мг ивабрадина гидробромида C27H36N2O5∙HBr.

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.

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