ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

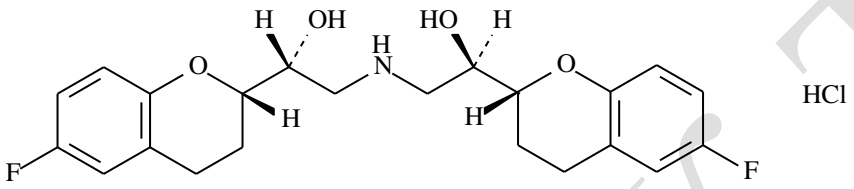
ФС.0.0.0000

Взамен ФС.2.1.0246.22

НЕБИВОЛОЛА ГИДРОХЛОРИД

Nebivololi hydrochloridum

Nebivolol hydrochloride



и энантиомер

$C_{22}H_{26}ClF_2NO_4$ M_r 441,9
[152520-56-4]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*RS*)-1-[(2*RS*)-6-Фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2-[[(2*RS*)-2-[(2*SR*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2 гидроксиэтил] амино] этан-1-ола гидрохлорид.

Содержание: от 98,0% до 102,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

***Растворимость*:** очень мало растворима в воде, умеренно растворима в метаноле, очень мало растворима в гептане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *небиволола гидрохлорида.*

Б. 20 мг испытуемого образца растворяют в 20 мл *метанола Р* и прибавляют 1 мл *серебра нитрата раствора Р1*. Встряхивают и оставляют.

ПРОЕКТ

Должен образоваться белый творожистый осадок. Удаляют супернатант и суспендируют осадок в 5 мл *азотной кислоты разбавленной Р.* Полученный осадок не должен растворяться. Прибавляют 20 мл *аммиака раствора Р* и хорошо встряхивают. Образовавшийся осадок должен легко растворяться, за исключением, возможно, нескольких крупных частиц, которые могут растворяться медленно.

ИСПЫТАНИЯ

Примеси D. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 5,0 мл.

Раствор сравнения (а). 3,0 мл испытуемого раствора доводят *метанолом Р* до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *метанолом Р* до 20,0 мл.

Раствор сравнения (б). Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца *небиволола примеси D* растворяют в 1 мл испытуемого раствора.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хирального разделения, производным амилозы Р*, с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 40 °С;

– *подвижная фаза: диэтиламин Р – этанол (96 %) Р* (0,1:99,9 *об/об*);

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

– *объём вводимой пробы*: 20 мкл;

– *время хроматографирования*: должно в 3 раза превышать время удерживания небиволола изомера 1.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму раствора сравнения (б) для идентификации пика примеси D.

ПРОЕКТ

Относительное удерживание по небиволола изомеру 1 (время удерживания – около 14 мин): небиволола изомер 2 – около 1,3; примесь D (изомер 1) – около 1,9; примесь D (изомер 2) – около 2,8.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками примеси D (изомер 1) и примеси D (изомер 2).

Расчёт содержания примесей в процентах:

– используют концентрацию небиволола гидрохлорида (обоих изомеров) в растворе сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

– *примесь D*: не более 0,3 % для суммы 2 изомеров.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»)*.

Смесь растворителей: *ацетонитрил Р – вода Р* (50:50 *об/об*).

Испытуемый раствор (а). 20,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 10,0 мг фармакопейного стандартного образца *небиволола гидрохлорида* растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения (в). 2 мг фармакопейного стандартного образца *небиволола для идентификации пиков* (содержащего примесь А) растворяют в 1 мл смеси растворителей.

ПРОЕКТ

Раствор сравнения (г). Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца *небиволола примеси B* растворяют в 1 мл раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии, фенилсилильным, эндкепированным, деактивированным по отношению к основаниям P*, с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 25 °С;

– *подвижные фазы*:

–*подвижная фаза А*: *ацетонитрил Р* – раствор 3,4 г/л *тетрабутиламмония гидросульфата Р* (5:95 *об/об*);

– *подвижная фаза Б*: *вода для хроматографии Р – ацетонитрил Р* (5:95 *об/об*);

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–18	76	24
18–30	76→65	24→35
30–45	65	35

– *скорость потока*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

– *объём вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а), (в), (г).

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *небиволола для идентификации пиков*, и хроматограмму раствора сравнения (в) для идентификации пика примеси А; используют хроматограмму раствора сравнения (г) для идентификации пика примеси В.

Относительное удерживание по небивололу (время удерживания – около 19 мин): примесь А – около 0,8; примесь В – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (г)):

ПРОЕКТ

– *разрешение*: не менее 2,0 между пиками небиволола и примеси B.

Расчёт содержания примесей в процентах:

– для каждой примеси используют концентрацию небиволола гидрохлорида в растворе сравнения (а).

Пределы содержания примесей:

– *примеси A, B*: не более 0,15 % каждой примеси;

– *неспецифицированные примеси*: не более 0,10 % каждой примеси;

– *сумма примесей*: не более 0,5 %;

– *порог информирования*: 0,05 %.

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105°С в течение 3 ч.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %.

Определение проводят в платиновом тигле с использованием 1,0 г испытуемого образца.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*) в условиях, описанных в испытании *Родственные примеси*, со следующими изменениями:

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–15	74	26
15–20	74→30	26→70
20–25	30	70

– *скорость потока*: 1,2 мл/мин;

– *объём вводимой пробы*: по 20 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б).

Время удерживания: небиволол – около 12 мин.

Содержание $C_{22}H_{26}ClF_2NO_4$ в процентах рассчитывают с учётом

ПРОЕКТ

значения содержания в фармакопейном стандартном образце *небиволола гидрохлорида*.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, D.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *C.*

A. (1*RS*)-1-[(2*RS*)-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2-[[(2*RS*)-2-[(2*SR*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2-гидроксиэтил] амино]этан-1-ол,

B. (1*RS*,1'*RS*)-2,2'-азанедиилбис[1-[(2*SR*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]этан-1-ол],

C. (1*RS*)-2-[бензил[(2*RS*)-2-[(2*RS*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2-гидроксиэтил]амино]-1-[(2*SR*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]этан-1-ол и (1*RS*)-2-[бензил[(2*SR*)-2-[(2*RS*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2-гидроксиэтил]амино]-1-[(2*RS*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]этан-1-ол,

D. (1*RS*)-1-[(2*RS*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2-[[(2*SR*)-2-[(2*RS*)-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-2-ил]-2-гидроксиэтил]амино]этан-1-ол.

ПРОЕКТ