







О.А. Матвеева 
Е.Л. Ковалева 
А.П. Карпушина 
В.В. Аكوпова 

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств бисопролола

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Матвеева Оксана Анатольевна; matveeva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Одной из основных групп лекарственных препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний являются β -блокаторы, в частности бисопролола фумарат, характеризующийся высокой селективностью к β -рецепторам первого типа. В Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата, однако ФС на лекарственный препарат отсутствует. Зарубежные фармакопеи устанавливают разные требования к контролю качества лекарственных средств бисопролола фумарата. В связи с этим представляется целесообразным систематизировать информацию по национальным и зарубежным фармакопейным требованиям к лекарственным препаратам и фармацевтическим субстанциям бисопролола фумарата.

ЦЕЛЬ. Систематизация требований к качеству лекарственных средств для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препарат бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведено исследование требований ГФ РФ XV изд. и монографий следующих фармакопей: Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), США (USP), Китайской Народной Республики (ChP), Японской (JP), Республики Корея (KP) и Индийской (IP) к качеству лекарственных средств бисопролола фумарата и материалов регистрационных досье.

РЕЗУЛЬТАТЫ. ГФ РФ и зарубежные фармакопеи Ph. Eur., USP, IP, ChP, JP и KP содержат ФС и монографии на фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата. На препарат бисопролола в лекарственной форме «таблетки» отсутствуют национальные стандарты качества, монографии на данную лекарственную форму включены в BP, USP, ChP и JP. Проведен сравнительный анализ ФС ГФ РФ и монографий зарубежных фармакопей. ФС «Бисопролола фумарат» ГФ РФ XV изд. в целом гармонизирована с требованиями Ph. Eur., однако имеются различия в части подтверждения подлинности действующего вещества и необходимости контроля фумаровой кислоты. Изучены материалы регистрационных досье на фармацевтические субстанции и препараты бисопролола фумарата. Обоснована необходимость «гибкого подхода» к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах, проведению испытания на растворение, возможность использования альтернативных комбинаций методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии либо ВЭЖХ и спектрофотометрии для препарата.





ВЫВОДЫ. В результате проведенного исследования обоснован выбор показателей качества и методов анализа для идентификации, испытания на растворение для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препараты бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки». Установлены примеси, относящиеся к технологическим примесям синтеза фармацевтической субстанции и продуктам деградации, что также может быть использовано для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций. Обоснована необходимость оценки и контроля возможности образования генотоксичных примесей при получении фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: бисопролола фумарат; фармацевтические субстанции; таблетки; примеси; методы анализа; фармакопейные требования

Для цитирования: Матвеева О.А., Ковалева Е.Л., Карпушина А.П., Аكوпова В.В. Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств бисопролола. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):37–45. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-37-45>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 года. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oksana A. Matveeva 
Elena L. Kovaleva 
Anastasia P. Karpushina 
Violetta V. Akopova 

Comparative Analysis of Compendial Requirements for the Quality of Bisoprolol Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Oksana A. Matveeva; matveeva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Beta-blockers are one of the major groups of medicines used to treat cardiovascular diseases. Bisoprolol fumarate is of particular interest as it shows high selectivity towards beta-1 receptors. A monograph on bisoprolol fumarate drug substance was included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Edition XV (SP RF); however, there is no monograph on the medicinal product. Thus, it seems advisable to systematize the data on Russian and other national compendial requirements for bisoprolol fumarate medicinal product and drug substance.

AIM. This study aimed to systematize quality requirements for drug substances in order to develop the guidelines on specification drafting for bisoprolol fumarate drug substance and bisoprolol fumarate tablets.

MATERIALS AND METHODS. The study used a comparative analysis and a content analysis. The study object included the monographs of SP RF, European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), British Pharmacopoeia (BP), United State Pharmacopoeia (USP), Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China (ChP), Japanese Pharmacopoeia (JP), Korean Pharmacopoeia (KP), and Indian Pharmacopoeia (IP) for the quality of bisoprolol fumarate drug substance.

RESULTS. Monographs for bisoprolol fumarate drug substance were included in SP RF, Ph. Eur., USP, IP, ChP, JP, and KP. There was no quality specification for bisoprolol fumarate tablets in SP RF; however, the monographs for this dosage form were included in BP, USP, ChP, and JP. The monograph Bisoprolol fumarate (SP RF) was compared to other pharmacopoeias; it is generally harmonized with Ph. Eur.; however, the monographs differed with regard to authentication of the active substance and the need to control fumaric acid content. Registration dossiers were analyzed for bisoprolol fumarate drug substances and tablets. It was concluded that combinations of high-performance liquid chromatography-thin-layer chromatography or high-performance liquid chromatography-spectrophotometry can be used to assess the quality of bisoprolol fumarate and identify the active substance.

CONCLUSIONS. The performed study has justified the choice of quality parameters and analytical methods used to develop the guidelines on preparing specifications for bisoprolol fumarate tablets. The identified impurities can be described as process-related impurities resulting from the synthesis of the drug substance or degradation impurities; this is also applicable for the guidelines on specification drafting.

Keywords: bisoprolol fumarate; drug substance; tablets; impurities; methods of analysis; compendial requirements

For citation: Matveeva O.A., Kovaleva E.L., Karpushina A.P., Akopova V.V. Comparative analysis of compendial requirements for the quality of bisoprolol products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):37–45. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-37-45>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в мире (17,9 млн человек ежегодно)¹. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС); так, например, в России доля ежегодной смертности от ИБС среди всех ССЗ составляет 27% [1].

Одной из основных групп лекарственных препаратов для терапии ССЗ являются β -блокаторы. Это обусловлено доказанной эффективностью препаратов данной группы при лечении артериальной гипертензии, разных форм ИБС, в том числе инфаркта миокарда в остром периоде, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца (суправентрикулярной тахикардии, экстрасистолии, тахисистолической формы фибрилляции предсердий), гипертрофической кардиомиопатии [1].

Бисопролола фумарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения², характеризуется более высокой селективностью к β -рецепторам первого типа по сравнению с другими препаратами данного класса и является препаратом длительного действия с периодом полувыведения 10–12 ч, что обуславливает возможность его назначения один раз в сутки [2].

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации включено 12 фармацевтических субстанций бисопролола фумарата, в том числе одна субстанция отечественного производства; зарегистрировано 57 лекарственных препаратов, из них 45 монопрепаратов, содержащих только бисопролола фумарат в качестве действующего вещества в лекарственной форме «таблетки,

покрытые пленочной оболочкой» в дозировках 2,5, 5 и 10 мг³.

В Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ XV) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата, однако ФС на лекарственный препарат отсутствует⁴. В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного анализа монографий зарубежных фармакопей на лекарственные препараты бисопролола фумарата для обобщения требований к их качеству. Поскольку стандарты качества на лекарственные препараты основаны на требованиях к фармацевтическим субстанциям, из которых препараты получены, анализ монографий зарубежных фармакопей на фармацевтические субстанции бисопролола фумарата также представляется необходимым.

Цель работы – систематизация требований к качеству лекарственных средств для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препарат бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарат.

Задачи исследования:

- провести сравнительный анализ фармакопейных требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей, а также материалов регистрационного досье к качеству фармацевтической субстанции бисопролола фумарата и лекарственных препаратов бисопролола фумарата;
- установить технологические примеси синтеза фармацевтической субстанции бисопролола фумарата и продукты деструкции;
- обосновать рекомендации к спецификации на препарат бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки».

¹ https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

² Распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.12.2025 № 3867-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁴ ФС.2.1.0071 Бисопролола фумарат. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведено исследование требований ГФ РФ XV и монографий следующих фармакопей: Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), США (USP), Китайской Народной Республики (ChP), Японской (JP), Республики Корея (KP) и Индийской (IP)⁵ к качеству лекарственных средств бисопролола fumarата, а также материалов регистрационных досье на фармацевтические субстанции и препараты бисопролола.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции бисопролола fumarата

С целью гармонизации требований с Ph. Eur. в ГФ РФ XV включена пересмотренная ФС.2.1.0071 Бисопролола fumarат (взамен ФС.2.1.0071.18 Бисопролола fumarат), в которой ужесточены пределы содержания основного вещества в субстанции «не менее 99,0% и не более 101,0%» (вместо «не менее 98,0% и не более 102,0%») и дополнительно предусмотрены контроль и нормирование трех идентифицированных примесей (А, Г и Е) с внесением соответствующих изменений в методику испытания.

Бисопролола fumarат ((2RS)-3-[(пропан-2-ил)амино]-1-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси}метил)фенокси]пропан-2-ола (2E)-бут-2-ендиоат (2:1)) представляет собой белые кристаллы (JP) или белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха (ChP), который очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в этаноле (99,5%) и уксусной кислоте (100%) (JP, KP). Бисопролол относится к I классу биофармацевтической системы классификации (обладает высокой растворимостью и высокой проницаемостью) [3], фармацевтическая субстанция является гигроскопичной и проявляет полиморфизм. Известны три различные кристаллические формы бисопролола fumarата: две полиморфные безводные формы (формы I и II) и гидратная форма [4]. Кристаллические формы были изучены с привлечением физико-химических методов анализа (инфракрасной Фурье-спектроскопии (ИК-спектроскопия), рентгеновской порошковой дифракции, динамической

сорбции паров), термоаналитическими методами (термогравиметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия), также были исследованы термодинамическая стабильность и растворимость [4].

По результатам проведенных исследований были обнаружены значительные различия между физико-химическими свойствами различных кристаллических форм (температура плавления, термодинамическая стабильность, поведение при повышенной влажности). В связи с высокими диффузионными свойствами молекулы и способностью быстро распределяться по всему объему растворителя отсутствует необходимость включения в спецификацию на фармацевтическую субстанцию бисопролола fumarата контроля полиморфизма кристаллов. Все три указанные кристаллические формы могут быть пригодны для разработки лекарственного препарата с предсказуемой и четко определенной биодоступностью и физико-химическими характеристиками, поскольку обнаруженные различия не влияют на безопасность, эффективность или функциональность лекарственного препарата [4].

Во всех фармакопеях для подтверждения подлинности используется метод ИК-спектроскопии, в Ph. Eur. это единственный метод идентификации (табл. 1). В качестве второго метода идентификации в ГФ РФ, ChP и JP приводится спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра (СФ), а в USP, KP и IP – высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). В отличие от других фармакопей в ChP для идентификации помимо методов ИК и СФ включена качественная реакция с раствором калия перманганата (выпадение коричневатого осадка в результате окисления боковых углеводородных цепей в молекуле бисопролола) (табл. 1).

Только в ChP регламентируется контроль кислотности и прозрачности раствора фармацевтической субстанции, согласно ГФ РФ⁶ и Ph. Eur.⁷ эти показатели не являются обязательными для субстанций, предназначенных для производства лекарственной формы «таблетки». В ГФ РФ, ChP, JP и KP контролируется температура плавления фармацевтической субстанции (норма «от 101 до 105 °С», в ChP – «от 101 до 104 °С»).

⁵ Bisoprolol fumarate. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025. United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2025. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. V. IV. Beijing; 2020. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. Tokyo; 2021. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. Seoul; 2024. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

Bisoprolol fumarate tablets. United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2025. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. Tokyo; 2021. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. V. IV. Beijing; 2020. British Pharmacopoeia. London; 2025.

⁶ ОФС.1.1.0006.23 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁷ European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

Таблица 1. Требования фармакопей по показателям «Идентификация» и «Удельное вращение» к фармацевтической субстанции бисопролола фумарата**Table 1.** Requirements of a number of pharmacopoeias for Identification and Specific rotation of bisoprolol fumarate drug substance

Показатель Parameter	Фармакопея Pharmacopoeia						
	ГФ РФ SP RF	Ph. Eur.	USP	ChP	JP	KP	IP
Идентификация Identification	ИК-спектроскопия; спектрофотометрия <i>Infrared spectroscopy; spectrophotometry</i>	ИК-спектроскопия <i>Infrared spectroscopy</i>	ИК-спектроскопия; ВЭЖХ <i>Infrared spectroscopy; HPLC</i>	ИК-спектроскопия; спектрофотометрия; качественная реакция <i>Infrared spectroscopy; spectrophotometry; identification test</i>	ИК-спектроскопия; спектрофотометрия <i>Infrared spectroscopy; spectrophotometry</i>	ИК-спектроскопия; ВЭЖХ <i>Infrared spectroscopy; high-performance liquid chromatography</i>	ИК-спектроскопия; ВЭЖХ <i>Infrared spectroscopy; high-performance liquid chromatography</i>
Удельное вращение / угол вращения Specific rotation / Optical rotation	от -2 до +2 -2 to +2	-	от -2 до +2 -2 to +2	-	-	от -0,2 до +0,2 -0.2 to +0.2	от -2 до +2 -2 to +2

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд., 2023; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8 ed., 2024; USP – United States Pharmacopoeia, USP-NF, 2023; ChP – Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China, V. IV, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2024; IP – Indian Pharmacopoeia, IX ed., 2022.

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография, «-» – определение не предусмотрено.

Note. SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV ed., 2023;

HPLC, high-performance liquid chromatography; -, test not applicable.

Бисопролола фумарат представляет собой рацемическую смесь, содержащую R и S энантиомеры [5], и не обладает оптической активностью, при этом в ГФ РФ, USP, KP и IP предусмотрен контроль удельного оптического вращения / угла вращения. Во всех монографиях в качестве растворителя для приготовления испытуемого раствора используется метанол, нормы отличаются только в KP (табл. 1). В монографии JP информация о том, что субстанция не имеет оптической активности, приведена только в разделе «Описание».

Для контроля содержания родственных примесей бисопролола во всех рассмотренных фармакопеях используется метод ВЭЖХ, однако профиль примесей различается как качественно, так и количественно.

Методика анализа и требования к содержанию родственных примесей в ГФ РФ полностью гармонизированы с Ph. Eur. и включают определение следующих примесей бисопролола фумарата:

- примесь А ((2RS)-1-[4-(гидроксиметил)фенокси]-3-[(пропан-2-ил)амино]пропан-2-ол) – не более 0,3%;
- примесь Е ((EZ)-N-(пропан-2-ил)-3-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси)метил]фенокси]проп-2-ен-1-амин) – не более 0,2%;

- примесь G: ((2RS)-1-[4-[(2-изопропоксиэтокси)метокси]метил]фенокси)-3-изопропиламинопропан-2-ол) – не более 0,3%;
- неспецифицированная примесь – не более 0,1%;
- сумма всех примесей – не более 0,5%.

В монографии Ph. Eur. приведена информация о возможных примесях бисопролола фумарата (A, B, C, D, E, F, G, K, L, N, Q, R, S, T, U), при этом только три из них отнесены к специфицируемым (A, E, G). Примеси A, L и D образуются в результате кислотного гидролиза [6, 7]; щелочной гидролиз приводит к образованию примесей A, L, Q, G и K, окислительная и термическая деградация – примесей A, L и K, фотодеградация – примесей A, L, G и K [7]. Согласно данным регистрационных досье фармацевтических субстанций бисопролола фумарата, включенных в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации, примеси E и G образуются в процессе синтеза, примесь A может образовываться как в процессе синтеза, так и в процессе хранения субстанции.

В USP, ChP, JP, KP и IP отсутствует требование по идентификации примесей, монографиями ChP и JP предусмотрен контроль содержания любой примеси и суммы всех примесей на уровне «не более 0,5%» и «не более 1,0%» соответственно, тогда как в USP, KP и IP установлен предел

только суммы всех примесей – «не более 0,5%» (табл. 2). Такое содержание примесей не соответствует требованиям ГФ РФ⁸, руководству ICH Q3A⁹ и требованиям ЕАЭС¹⁰, согласно которым примеси более 0,1% должны быть идентифицированы, поскольку максимальная суточная доза бисопролола 20 мг и препарат применяется длительно.

Потенциально генотоксичными примесями бисопролола фумарата являются 4-гидроксибензальдегид [8] и N-нитрозо-бисопролол (N-(2-гидрокси-3-(4-(гидроксиметил)фенокси)пропил)-N-изопропилнитрозамид)¹¹, которые относятся к технологическим примесям субстанции [8]. Так, 4-гидроксибензальдегид является исходным материалом для получения фармацевтической субстанции, а N-нитрозо-бисопролол может образовываться в процессе ее синтеза, например в случае использования диметилформамида в качестве растворителя [5]. Максимально допустимое количество примеси N-нитрозо-бисопролола составляет 1500 нг/сут¹².

ГФ РФ, USP, КР, IP контролируют содержание фумаровой кислоты в пределах «от 14,8 до 15,4%»

методом потенциометрического титрования, в Ph. Eur., ChP и JP такой контроль не предусмотрен.

Контроль остаточного содержания влаги в фармацевтической субстанции осуществляется методом К. Фишера (показатель «Вода») в ГФ РФ, Ph. Eur., USP, IP или определением потери в массе при высушивании в ChP, КР и JP. В ChP заявлена норма «не более 0,3%», в других фармакопеях – «не более 0,5%».

Количественное определение бисопролола фумарата проводят методами потенциометрического титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты (ГФ РФ, Ph. Eur., ChP, JP), или ВЭЖХ (USP, КР, IP). Для метода ВЭЖХ установлены единые нормы («не менее 97,5% и не более 102,0%»), тогда как в случае титриметрического анализа приведены различные требования. Так, в ГФ РФ и Ph. Eur. для содержания, определенного методом титриметрии, заявлены нормы «не менее 99,0% и не более 101,0%», в JP – «не менее 98,5% и не более 101,0%», наименее жесткие требования приведены в ChP – «не менее 97,5% и не более 102,0%» (такой диапазон обычно соответствует нормированию в методе ВЭЖХ).

Таблица 2. Контроль родственных примесей в фармацевтической субстанции бисопролола фумарата в фармакопеях

Table 2. Control of related impurities in bisoprolol fumarate drug substance for a number of pharmacopoeias

Примеси <i>Impurities</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>						
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur.	USP	ChP	JP	КР	IP
Специфицированные <i>Specified</i>	A	≤0,3%	–	–	–	–	–
	E	≤0,2%	–	–	–	–	–
	G	≤0,5%	–	–	–	–	–
Неспецифицированная / любая другая <i>Unspecified / Any other</i>		≤0,1%	–	≤0,5%	≤0,5%	–	–
Сумма <i>Total</i>		≤0,5%	≤0,5%	≤1,0%	≤1,0%	≤0,5%	≤0,5%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд., 2023; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8 ed., 2024; USP – United States Pharmacopoeia, USP-NF, 2023; ChP – Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China, V. IV, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; КР – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2024; IP – Indian Pharmacopoeia, IX ed., 2022; «–» – определение не предусмотрено.

Note. SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV ed., 2023; –, test not applicable.

⁸ ОФС.1.1.0006.23 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁹ ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99.

¹⁰ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

¹¹ Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines. Appendix 1 to Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No. 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. EMA/42261/2025/Rev. 11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-1-acceptable-intakes-established-n-nitrosamines_en.xlsx

¹² Там же.

Фармакопейные требования к качеству лекарственного препарата бисопролола фумарата

Для идентификации бисопролола фумарата в лекарственном препарате «таблетки» используются различные методы и их комбинации. Так, в USP и JP предусмотрено использование только одного метода – тонкослойной хроматографии (ТСХ) и спектрофотометрии (СФ) соответственно; в ВР приведено два метода для идентификации действующего вещества: ТСХ и ВЭЖХ (в рамках количественного определения), в ChP три: СФ, ВЭЖХ (в рамках количественного определения) и качественная реакция с калия перманганатом (аналогичная реакция включена для фармацевтической субстанции).

Для определения количества действующего вещества бисопролола, которое высвобождается в среду растворения, во всех фармакопеях предложен метод ВЭЖХ. Условия проведения испытания по показателю «Растворение» и нормы по высвобождению бисопролола имеют существенные различия (табл. 3).

В USP предусмотрены три возможных методики испытания по показателю «Растворение», которые различаются условиями выполнения: средой растворения, ее объемом, значением pH

(от 1,2 и в диапазоне 6,0–7,0), а также используемыми аппаратами (табл. 3). Для всех испытаний указана единая норма «не менее 80% от заявленного количества через 20 мин». В 2025 г. с целью контроля лекарственных препаратов, одобренных Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), с различными условиями растворения и (или) допусками, отличными от существующих тестов на растворение, текст монографии был дополнен тестом 3.

ВР и ChP в качестве среды растворения указывают воду, а JP – смесь фосфатного буфера pH 6,8 и воды (1:1); отбор проб проводят через 30 мин (JP и ChP) или 45 мин (ВР) после начала испытания. Скорость вращения лопастной мешалки в JP и ВР составляет 50 об./мин. В отличие от других фармакопей в ChP предусмотрено проведение испытания в «маленьком резервуаре» объемом 250 мл (метод 3 по ChP), приведены различные объемы среды растворения для дозировок 2,5 мг (100 мл воды) и 5 мг (200 мл воды), скорость вращения мешалки составляет 35 об./мин.

Установлено, что растворение таблеток бисопролола фумарата в воде, 0,1 М хлороводородной кислоте, буферных растворах с pH 4,75 и 7,2 происходит быстро и практически полностью в течение 20 мин

Таблица 3. Условия испытания по показателю «Растворение» для лекарственных препаратов бисопролола фумарата в зарубежных фармакопеях

Table 3. Test conditions for Dissolution parameter of bisoprolol fumarate medicinal products in the foreign pharmacopoeias

Условия испытания <i>Test conditions</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>					
	USP			ВР	JP	ChP
	Тест 1 <i>Test 1</i>	Тест 2 <i>Test 2</i>	Тест 3 <i>Test 3</i>			
Среда растворения и ее объем <i>Dissolution medium and its volume</i>	Вода 900 мл <i>Water, 900 mL</i>	0,5 М раствор NaCl 900 мл <i>0.5 M sodium chloride, 900 mL</i>	0,1 М раствор HCl 500 мл <i>0.1 M hydrochloric acid, 500 mL</i>	Вода 500 мл <i>Water, 500 mL</i>	Смесь фосфатного буфера pH 6,8 и воды (1:1) 900 мл <i>A mixture of phosphate buffer pH 6.8 and water (1:1), 900 mL</i>	Вода 100 мл (для дозировки 2,5 мг) или 200 мл (для дозировки 5 мг) <i>Water, 100 mL (for a 2.5 mg dosage) or 200 mL (for a 5 mg dosage)</i>
Аппарат и скорость его вращения <i>Apparatus and its rotation speed</i>	Лопастная мешалка 75 об./мин <i>Paddle apparatus, 75 rpm</i>	Лопастная мешалка 75 об./мин <i>Paddle apparatus, 75 rpm</i>	Вращающаяся корзинка 100 об./мин <i>Rotating basket, 100 rpm</i>	Лопастная мешалка 50 об./мин <i>Paddle apparatus, 50 rpm</i>	Лопастная мешалка 50 об./мин <i>Paddle apparatus, 50 rpm</i>	Маленький резервуар (метод 3 по ChP) 35 об./мин <i>Small vessel (ChP Method 3) 35 rpm</i>
Время проведения испытания <i>Test time</i>	20 мин <i>20 min</i>	20 мин <i>20 min</i>	20 мин <i>20 min</i>	45 мин <i>45 min</i>	30 мин <i>30 min</i>	30 мин <i>30 min</i>
Норма <i>Limits</i>	≥80%	≥80%	≥80%	≥75%	≥85%	≥80%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. USP – United States Pharmacopoeia, USP-NF, 2023; ВР – British Pharmacopoeia, 2025; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; ChP – Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China, V. IV, 2020.

[3]. Таким образом, а также учитывая, что бисопролол относится к I классу по биофармацевтической системе классификации и имеет высокую биодоступность, которая не зависит от скорости растворения, производители лекарственных средств могут использовать различные условия проведения испытания по показателю «Растворение», но заявленные условия должны быть обоснованы и подтверждены данными по биоэквивалентности лекарственного препарата.

В USP не предусмотрено требование к определению родственных примесей. Контроль примесей в BP, ChP и JP установлен методом ВЭЖХ, при этом профиль примесей и пределы содержания единичных примесей в этих фармакопеях и их суммы различны.

Согласно BP контролируются примеси синтеза фармацевтической субстанции, технологические примеси лекарственного препарата и продукты деструкции:

- примесь K: 2-изопропоксиэтил-4-[[[(2RS)-2-гидрокси-3-(изопропиламино)пропил]окси]бензоат – не более 3%;
- примесь L: 4-[[[(2RS)-2-гидрокси-3-(изопропиламино)пропил]окси]бензальдегид – не более 1%;
- примесь 1: 4-[[2-(пропан-2-илокси)этокси]метил]фенол – не более 0,6%;
- примесь 2: *rac*-N-(пропан-2-ил)-N-{2-гидрокси-3-[(4-[[2-(пропан-2-илокси)этокси]метил]фенил)окси]пропил}формамид (bisoprolol N-aldehyde) – не более 0,5%;
- примесь G: (2RS)-1-[4-[[[(2-изопропоксиэтокси)метокси]метил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол – не более 0,5%;
- примесь A: (R,S)-1-(4-гидроксиметилфенокси)-3-изопропиламинопропан-2-ол – не более 0,3%;
- любая другая примесь – не более 0,2%;
- сумма примесей (кроме примеси K и L) – не более 3%.

В Ph. Eur. не предусмотрено определение и контроль примесей 1 и 2 в фармацевтической субстанции бисопролола фумарата, что связано с тем, что в Ph. Eur. приведена информация о родственных примесях, которые могут образовываться при определенном способе получения субстанции. Согласно материалам регистрационных досье на лекарственные средства производители фармацевтических субстанций при различных способах синтеза,

продукт характеризуется различным профилем примесей.

Примесь G является технологической примесью синтеза фармацевтической субстанции, остальные идентифицированные примеси K, L, A, 1 и 2 могут относиться как к продуктам деградации, так и к технологическим примесям бисопролола фумарата.

ChP контролирует только содержание любой (неидентифицированной) примеси и суммы примесей на уровне «не более 0,5%» и «не более 2,0%» соответственно. В JP нормируется содержание двух примесей (по относительным временам удерживания) – не более 1,0% каждая, любая другая примесь – не более 0,2%, а общее содержание примесей – не более 2,5%.

Согласно ГФ РФ¹³, руководству ICH Q3B¹⁴ и требованиям ЕАЭС¹⁵ предел идентификации родственных примесей для лекарственных препаратов бисопролола составляет «не более 0,2%» с учетом максимальной суточной дозы бисопролола 20 мг. Таким образом, в BP и JP установлены приемлемые требования к содержанию любой другой примеси в лекарственном препарате, а предел содержания единичных примесей «не более 0,5%», установленный в ChP, не соответствует указанным нормативным документам и недостаточен для обеспечения безопасности применения лекарственного препарата.

Метод определения содержания бисопролола фумарата в таблетках в USP, BP, ChP и JP – ВЭЖХ. Согласно всем фармакопеям определяется содержание солевой формы действующего вещества – бисопролола фумарата, что соответствует заявленной дозировке лекарственного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФС.2.1.0071 «Бисопролола фумарат» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. в целом гармонизирована с требованиями Европейской фармакопеи, однако имеются различия в части подтверждения подлинности действующего вещества и необходимости контроля фумаровой кислоты. При оценке качества фармацевтических субстанций бисопролола фумарата возможно сокращение числа испытаний, указанных в текущей редакции ФС, и использование только одного метода ИК-спектроскопии для идентификации, что соответствует требованиям Ph. Eur.

¹³ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁴ ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

¹⁵ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

Учитывая потенциальную токсичность примесей 4-гидроксibenзальдегида и N-нитрозобисопролола, которые могут образовываться в процессе производства фармацевтических субстанций бисопролола, производители лекарственных средств должны применять меры по контролю и ограничению возможности их присутствия в фармацевтических субстанциях с предоставлением соответствующих данных в регистрационном досье.

При оценке качества лекарственных препаратов бисопролола фумарата для идентификации действующего вещества возможно использование комбинации методов ВЭЖХ и ТСХ либо ВЭЖХ и СФ. Поскольку бисопролол имеет высокую

биодоступность, производители лекарственных средств могут рассматривать различные условия проведения испытания по показателю «Растворение» при разработке и подготовке спецификаций и нормативного документа по качеству на лекарственный препарат «Бисопролол, таблетки». Профиль контролируемых примесей в лекарственных препаратах бисопролола зависит от возможности их образования в условиях производства и хранения (обязательным является контроль продуктов деструкции), при этом максимальный уровень содержания неидентифицированных примесей, согласно требованиями ГФ РФ, ИСН и нормативно-правовых документов ЕАЭС, не должен превышать 0,2%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лунева ЮВ, Поветкин СВ. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях реальной клинической практики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2024;(3):25–32. Luneva YuV, Povetkin SV. Evaluation of the effectiveness of the fixed combination of bisoprolol/perindopril in patients with combined cardiovascular pathology in real clinical practice. *Atmosphere. Cardiology News*. 2024;(3):25–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2024-13233>
2. Гендлин ГЕ, Борисов СН, Мелехов АВ. Применение бисопролола в практике кардиолога. *Consilium Medicum*. 2010;12(10):67–71. Gendlin GE, Borisov SN, Melekhov AV. Use of bisoprolol in the practice of a cardiologist. *Consilium Medicum*. 2010;12(10):67–71 (In Russ.). EDN: [RCAQGX](https://doi.org/10.2298/JSC220204053L)
3. Charoo NA, Shamster A, Lian LY, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Bisoprolol fumarate. *J Pharm Sci*. 2014;103(2):378–91. <https://doi.org/10.1002/jps.23817>
4. Detrich Á, Dömötör KJ, Katona MT, et al. Polymorphic forms of bisoprolol fumarate. *J Therm Anal Calorim*. 2019;135(6):3043–55. <https://doi.org/10.1007/s10973-018-7553-8>
5. Verma M, Pandey S, Gidwani B, et al. Bisoprolol fumarate: An exploration on its properties and analytical methods. *Pal Med Pharm J*. 2024;9(4):483–96. <https://doi.org/10.59049/2790-0231.1272>
6. Kasagić-Vujanović I, Stojanović BJ, Ivanović D. Monitoring of bisoprolol fumarate stability under different stress conditions. In: Badnjević A, ed. *CMBEBIH 2017. Proceedings of the International conference on medical and biological engineering in Bosnia and Herzegovina*. Singapore: Springer; 2017. P. 415–24. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4166-2_64
7. Todevska EL, Piponski M, Stefova M. Forced degradation studies and structural characterization of related substances of bisoprolol fumarate in finished drug product using LC–UV–MS/MS. *J Serb Chem Soc*. 2022;87(10):1185–202. <https://doi.org/10.2298/JSC220204053L>
8. Al-Khateeb LA, Abbas AEF, Elghobashy MR, et al. Dual-platform integration of HPTLC and firefly algorithm-optimized chemometrics with hammersley sequence sampling for simultaneous quantification of bisoprolol, amlodipine, and mutagenic impurity 4-hydroxybenzaldehyde. *BMC Chemistry*. 2025;19(1):237. <https://doi.org/10.1186/s13065-025-01598-9>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.А. Матвеева — систематизация и анализ нормативных требований, сбор данных литературы; Е.Л. Ковалева — идея, разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.П. Карпушина — анализ и интерпретация данных монографий, составление табличного материала, написание текста рукописи; В.В. Акопова — анализ и интерпретация данных монографий, составление табличного материала, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Oksana A. Matveeva systematized and analyzed regulatory requirements and collected reference data. Elena L. Kovaleva conceptualized and revised the manuscript, and approved the final version for publication. Anastasia P. Karpushina analyzed the monographs and interpreted the data, drafted the tables and the manuscript. Violetta V. Akopova analyzed the monographs and interpreted the data, drafted the tables and the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеева Оксана Анатольевна / Oksana A. Matveeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук / Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Карпушина Анастасия Павловна / Anastasia P. Karpushina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0221-7120>

Акопова Виолетта Владимировна, канд. фарм. наук / Violetta V. Akopova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7464-721X>

Поступила 30.09.2025

После доработки 02.02.2026

Принята к публикации 11.02.2026

Received September 30, 2025

Revised February 2, 2026

Accepted February 11, 2026