**Дорзоламида гидрохлорид, ФС**

**капли глазные**

**Дорзоламид, капли глазные**

**Dorzolamidi hydrochloridum,**

guttae ophtalmicae Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дорзоламида гидрохлорид, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит дорзоламида гидрохлорид C10H16N2O4S3·HCl в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества дорзоламида C10H16N2O4S3.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или почти бесцветная вязкая жидкость.

**Подлинность**.

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дорзоламида на хроматограмме раствора стандартного образца дорзоламида (раздел «Родственные примеси»).

*2. ТСХ.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Дихлорметан—метанол 92:8.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, соответствующий около 40 мг дорзоламида, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл доводят и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца дорзоламида гидрохлорида.* Около 4 мг стандартного образца дорзоламида гидрохлорида растворяют в 2,0 мл воды.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 3 мкл раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида и испытуемого раствора. Пластинку с нанесенными пробами сушат в потоке холодного воздуха, помещают в камеру с ПФ, предварительно насыщенную в течение 90 мин и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в потоке холодного воздуха и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида *Rf* основной зоны адсорбции должна быть более 0,20.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора, по положению и интенсивности поглощения должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида.

**\* Плотность.** Испытание проводится в соответствии с требованиями ОФС «Плотность», метод 1.

**\* Вязкость.** При наличии в составе капель глазных вспомогательных веществ, увеличивающих их вязкость, в соответствии с ОФС «Вязкость».

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В8 или ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 5,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмоляльность**. От 250 до 350 мОсм/л (ОФС «Осмолярность»).

**Механические включения**. *Видимые.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор калия дигидрофосфата.* Около 3,7 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Раствор калия дигидрофосфата—ацетонитрил 6:94.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 60 мг дорзоламида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца дорзоламида гидрохлорида.* Около 17 мг (точная навеска) стандартного образца дорзоламида гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 2 мг стандартного образца дорзоламида для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в 2,0 мл ПФА.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание:

примесь В: *rel*-(4*R*,6*S*)-6-метил-7,7-диоксо-4-(этиламино)-5,6-дигидро-4*H*-7λ6-тиено[2,3-*b*]тиопиран-2-сульфонамид; CAS 120280-13-9;

примесь С: 2-{[(4*S*,6*S*)-6-Метил-7,7-диоксо-2-сульфамоил-5,6-дигидро-4*H*-7λ6-тиено[2,3-*b*]тиопиран-2-сульфонамид-4-ил]амино}этанбороновая кислота, PubChem 76964098.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 30,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 ºС; |
| Температура автосамплера | 15 ºС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |
| *Режим хроматографирования* |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20  | 100 | 0 |
| 20 – 33  | 100 → 50 | 0 → 50  |
| 33 – 37  | 50 → 100 | 50 → 0 |
| 37 – 44  | 100 | 0  |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца дорзоламида гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси С используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений:* Дорзоламид – 1 (около 17 мин); примесь С – около 0,9; примесь В – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками дорзоламида и дорзоламида примесью С должно быть не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида:

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику дорзоламида, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание любой единичной примеси (*Х*), в процентах относительно заявленного количества дорзоламида, вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙2,5∙1∙ρ∙P∙0,8990}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙25∙20∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙0,8990}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S0* | – | площадь пика дорзоламида на хроматограмме раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида; |
|  | *S1* | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a1* | – | навеска препарата, г; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца дорзоламида гидрохлорида, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество дорзоламида в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | – | содержание дорзоламида гидрохлорида в стандартном образце дорзоламида гидрохлорида, %; |
|  | 0,8990 | **–** | фактор пересчета дорзоламида гидрохлорида на дорзоламид. |

Допустимое содержание примесей:

-примесь В – не более 2,0 %;

-любая другая единичная примесь – не более 0,5 %;

-сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики растворителей, пики с относительным временем удерживания более 1,85 и пики, площадь которых менее площади дорзоламида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Объём содержимого упаковки**. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор калия дигидрофосфата—ацетонитрил 6:94.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 60 мг дорзоламида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца дорзоламида гидрохлорида.* Около 17 мг (точная навеска) стандартного образца дорзоламида гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца дорзоламида гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида:

-относительное стандартное отклонение площади пика дорзоламида должно быть не более 2,0 % (6 определений);

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику дорзоламида, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание дорзоламида C10H16N2O4S3 в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙2,5∙25∙ρ∙P∙0,8990}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙2,5∙25∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙4∙ρ∙P∙0,8990}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S0* | – | площадь пика дорзоламида на хроматограмме раствора стандартного образца дорзоламида гидрохлорида; |
|  | *S1* | – | площадь пика дорзоламида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a1* | – | навеска препарата, г; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца дорзоламида гидрохлорида, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество дорзоламида в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | – | содержание дорзоламида гидрохлорида в стандартном образце дорзоламида гидрохлорида, %; |
|  | 0,8990 | **–** | фактор пересчета дорзоламида гидрохлорида на дорзоламид. |

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\* Испытание проводится при наличии в лекарственной форме вспомогательных веществ, представляющих собой растворы высокомолекулярных соединений.