**Бринзоламид ФС**

**Бринзоламид**

**Brinzolamidum Вводится впервые**

(4*R*)-2-(3-Метоксипропил)-1,1-диоксо-4-(этиламино)-3,4-дигидро-1λ6-2*H*-тиено[3,2-*e*][1,2]тиазин-6-сульфонамид



|  |  |
| --- | --- |
| C12H21N3O5S3 | М.м. 383,51 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % бринзоламида C12H21N3O5S3 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белого или почти белого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Умерено растворим или мало растворим в метаноле и этаноле, 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 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бринзоламида.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бринзоламида на хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида (раздел «Количественное определение»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

***Примесь А.***

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—метанол—гексан—этанол 0,2:5:40:55.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в этаноле, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг стандартного образца бринзоламида и 1 мг стандартного образца бринзоламида примеси А растворяют в этаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора этанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора этанолом до метки.

Примечание:

Примесь A: (4S)-2-(3-Метоксипропил)-1,1-диоксо-4-(этиламино)-3,4-дигидро-1λ6-2H-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-сульфонамид, CAS 154127-19-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,75 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Бринзоламид – 1 (около 5 мин); примесь A – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками бринзоламида и примеси А должно быть не менее 1,8;

– *фактор асимметрии* пика *(AS)* бринзоламида должен быть не более 1,8;

– *эффективность хроматографической колонки (N)* рассчитанная по пику бринзоламида должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание примеси А в субстанции в процентах вычисляют методом внутреннего нормирования.

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь A – не более 0,5 %.

***Другие примеси.***

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 4 мл триэтиламина, растворяют в 1 л воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до значения 3,00±0,05.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 25:75.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор 35:65.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца бринзоламида и 5 мг стандартного образца бринзоламида примеси В, растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

Примечание:

примесь В: (4R)-4-Амино-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1λ6-2H-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-сульфонамид, CAS 404034-55-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин для ПФА и 60 мин для ПФБ. |

Используя ПФА хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Используя ПФБ хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Бринзоламид – 1 (около 5 мин для ПФА и около 3 мин для ПФБ); примесь В – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками бринзоламида и примеси В при использовании ПФА и ПФБ должно быть не менее 2;

– *фактор асимметрии* пика *(AS)* бринзоламида при использовании ПФА и ПФБ должен быть не более 2;

– *эффективность хроматографической колонки (N)* рассчитанная по пику бринзоламида при использовании ПФА и ПФБ должна составлять не менее 1200 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бринзоламида при использовании ПФА и ПФБ должно быть не менее 10.

Содержание примесей в субстанции в процентах вычисляют методом внутреннего нормирования. При использовании ПФБ оценку площади проводят только для пиков с относительным временем удерживания более 6 и площадь пика бринзоламида.

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 0,3 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 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 сОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси», используя ПФА, со следующими изменениями:

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси. Другие примеси») и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца бринзоламида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бринзоламида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бринзоламида и испытуемый раствор

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида:

– *фактор асимметрии* пика *(AS)* бринзоламида должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика бринзоламида должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)* рассчитанная по пику бринзоламида должна составлять не менее 1200 теоретических тарелок.

Содержание бринзоламида C12H21N3O5S3 в субстанции в процентах (X) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙50∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙50∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бринзоламида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бринзоламида на хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца бринзоламида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание бринзоламида в стандартном образце бринзоламида, %. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.