**Бринзоламид, капли глазные ФС**

**Бринзоламид, капли глазные**

**Brinzolamidum guttae ophtalmicae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бринзоламид, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бринзоламида C12H21N3O5S3.

**Описание.** Белая или почти белая однородная суспензия.

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

**pH.** От 6,5 до 8,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмоляльность.** От 220 до 360 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность», криоскопический метод).

**Седиментационная устойчивость.** Не менее 2 мин (ОФС «Суспензии»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

***Примесь А.***

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—метанол—этанол—гексан 0,4:10:30:80.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую около 2 мг бринзоламида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора этанолом до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 15 мин при 2000 об/мин и используют надосадочную жидкость.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца бринзоламида и 5 мг стандартного образца примеси А бринзоламида, растворяют в этаноле и доводят объем раствора этанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора этанолом до метки.

Примечание.

Примесь А: (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-диметифенилкарбамоил)амилозой для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 25 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 А – 1,35.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (Rs)* между пиками бринзоламида и примеси А должно быть не менее 1,5;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)* рассчитанная по пику бринзоламида должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

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

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь A – не более 1,5 %.

***Другие примеси.***

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 11,75 г аммония ацетата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до значения 5,20±0,05. Полученный раствор количественной переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 10 мг бринзоламида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. Полученный раствор центрифугируют в течение 10 мин при 2000 об/мин и используют надосадочную жидкость.

*Раствор стандартного образца бринзоламида (А).* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца бринзоламида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бринзоламида* *(Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бринзоламида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В (А).* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В бринзоламида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца примеси В (А) и доводят объем раствора раствором стандартного образца бринзоламида (А) до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бринзоламида (Б) и доводят объём раствора ПФ 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 | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бринзоламида (Б), раствор стандартного образца бринзоламида примеси В (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бринзоламид ˗ 1 (около 8 мин), примесь В ˗ около 0,56.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками бринзоламида и примеси В должно быть не менее 4,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида (Б):

– *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 1000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида примесь В (Б):

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

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)* рассчитанная по пику примеси В должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание примеси В в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙50∙P∙ρ}{S\_{0}∙50∙100∙a\_{1}∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ}{S\_{0}∙100∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В (Б); |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца примеси В бринзоламида, мг; |
|  | *а1* | – | навеска препарата, г; |
|  | *P* | – | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *L* | – | заявленное количество бринзоламида в препарате, мг/мл; |

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙1∙50∙P∙ρ}{S\_{0}∙100∙20∙10∙a\_{1}∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ρ}{S\_{0}∙400∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бринзоламида на хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида (Б); |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца бринзоламида, мг; |
|  | *а1* | – | навеска препарата, г; |
|  | *P* | – | содержание бринзоламида в стандартном образце бринзоламида, %; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3. |
|  | *L* | – | заявленное количество бринзоламида в препарате, мг/мл; |

*Допустимое содержание примесей:*

– примеси В – не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,5 % для каждой примеси;

– сумма примесей – не более 2,0 %.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси. Другие примеси») и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бринзоламида (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида (А):

˗ *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 1000 теоретических тарелок.

Содержание бринзоламида C12H21N3O5S3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика бринзоламида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика бринзоламида на хроматограмме раствора стандартного образца бринзоламида (А); |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца бринзоламида, мг; |
|  | *а1* | – | навеска препарата, г; |
|  | *P* | – | содержание бринзоламида в стандартном образце бринзоламида, %; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3. |
|  | L | – | заявленное количество бринзоламида в препарате, мг/мл; |

**Хранение.** Не требует специальных условий хранения.