МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бетаксолола гидрохлорид, капли глазные** |  | **ФС** |
| **Бетаксолол, капли глазные** |  |  |
| **Betaxololi hydrochloride guttae ophthalmicae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит бетаксолола гидрохлорида в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бетаксолола C18H29NO3.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или светло-жёлтая жидкость.

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

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

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y5 или ВY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH.** От 4,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмоляльность.** В соответствии с 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.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 175 мл ацетонитрила, 175 мл метанола и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 3,0 (1) до метки.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 10 мг бетаксолола, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (А).* Около 11 мг (точная навеска)стандартного образца бетаксолола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствора стандартного образца бетаксолола примеси А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,5 мг стандартного образца бетаксолола примеси А, растворяют в 15 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 0,15 мл раствора стандартного образца бетаксолола примеси А и доводят объём раствора раствором стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (А) до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (*2RS*)-1-(пропан-2-иламино)-3-(4-этилфенокси)пропан-2-ол, CAS 104359-10-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 ºС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 273 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 60 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор*.*

*Относительное время удерживания соединений*. Бетаксолол – 1 (около 11 мин), примесь А– около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бетаксолола должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками бетаксолола и примеси А должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (Б):

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

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

*– эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику бетаксолола, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}·5∙0,5∙P·307,73}{S\_{0}·V\_{1}·L·5·100∙343,89}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·0,0045}{S\_{0}·V\_{1}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетаксолола на хроматограмме раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида (Б); |
|  | *V*1 | − | объём препарата, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бетаксолола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бетаксолола гидрохлорида в стандартном образце бетаксолола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бетаксолола в препарате, мг/мл; |
|  | *307,73* | **–** | молекулярная масса бетаксолола; |
|  | *343,89* | **–** | молекулярная масса бетаксолола гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 1,5 %.

Не учитывают примеси менее 0,125 %.

**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»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 7,1 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в 800 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 5 мг бетаксолола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца бетаксолола гидрохлорида.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца бетаксолола гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 8 мл буферного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 ºС; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бетаксолола гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

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

*– эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику бетаксолола, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание бетаксолола C18H29NO3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}·a\_{0}∙P·50∙1·307,73}{S\_{0}·V\_{1}·L·10·10∙343,89}=\frac{S\_{1}·a\_{0}·P·0,4474}{S\_{0}·V\_{1}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бетаксолола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бетаксолола на хроматограмме раствора стандартного образца бетаксолола гидрохлорида; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, мл; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бетаксолола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бетаксолола гидрохлорида в стандартном образце бетаксолола гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бетаксолола в препарате, мг/мл; |
|  | *307,73* | **–** | молекулярная масса бетаксолола;  |
|  | *343,89* | **–** | молекулярная масса бетаксолола гидрохлорида. |

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