МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Латанопрост** |  | **ФС** |
| **Латанопрост** |  |  |
| **Latanoprostum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (Пропан-2-ил)[(5*Z*)-7-{(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-дигидрокси-2-[(3*R*)-3-гидрокси-5-фенилпентил]циклопентил}гепт-5-еноат] |
|  |
| C26H40O5 | М.м.432,6 |

Cодержит не менее 94,0 % и не более 102,0 % латанопроста С26Н40О5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Прозрачная или слегка опалесцирующая маслянистая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

**Растворимость.** Очень легко растворим в ацетонитриле, легко растворим спирте 96% и этилацетате, не растворим 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 латанопроста.

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

**Удельное вращение.** От +32 до +37 в пересчете на безводное вещество (1 % раствор субстанции в ацетонитриле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл этилацетата должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**

***1. Примесь 4.***Не более 0,2 %.Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).*Фосфорная кислота—ацетонитрил—вода 1:300:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота—вода—ацетонитрил 1:200:800.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 4.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 4, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 4: (Z)-7-{(1R,2R,3R,5S)-3,5-дигидрокси-2-[(3R)-3-гидрокси-5-фенилпентил]циклопентил}-5-гептеновая кислота, CAS 41639-83-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–9 | 100 | 0 |
| 9–10 | 100→0 | 0→100 |
| 10–15 | 0 | 100 |
| 15–16 | 0→100 | 100→0 |
| 16–21 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси 4 и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца примеси 4 *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 4 должно быть не более 5,0 % (6 определений).

Содержание примеси 4 в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1}{S\_{0}∙a\_{1}·100∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси 4 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси 4 на хроматограмме раствора стандартного образца примеси 4; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси 4, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси 4 в стандартном образце примеси 4, %. |

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Этанол—гексан 6:94.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 20 мл этанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор стандартного образца латанопроста.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 4 мг (точная навеска) стандартного образца латанопроста, растворяют в 20 мл этанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 3.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 2 мг стандартного образца примеси 3, растворяют в 2 мл этанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг стандартного образца латанопроста и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 3, растворяют в 2 мл этанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца латанопроста и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1: изопропил[5-(дифенилфосфорил)пентаноат], CAS 2088449-88-9.

Примесь 2: изопропил[(Z)-7-{(1R,2R,3R,5S)-3,5-дигидрокси-2-[(3S)-3-гидрокси-5-фенилпентил]циклопентил}-5-гептеноат], CAS 145773-22-4.

Примесь 3: изопропил[(E)-7-{(1R,2R,3R,5S)-3,5-дигидрокси-2-[(3R)-3-гидрокси-5-фенилпентил]циплопентил}-5-гептеноат], CAS 913258-34-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика латанопроста |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца латанопроста и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Латанопрост – 1 (около 25 мин); примесь 1 – около 0,79; примесь 2 – около 0,89; примесь 3 – около 1,10.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками латанопроста и примеси 3 должно быть не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста *относительное стандартное отклонение* площади пика латанопроста должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 0,42.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{ S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙ a\_{1}·100}=\frac{ S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙ a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика латанопроста на хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца латанопроста, мг; |
|  | *P* | − | содержание латанопроста в стандартном образце латанопроста, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 0,1 %;

- примесь 2 – не более 0,5 %;

- примесь 3 – не более 3,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей (кроме примесей 2 и 3) – не более 0,5 %.

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, этилацетат.

**Сульфатная зола.** Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска).

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Раствор стандартного образца латанопроста.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца латанопроста, растворяют в 2 мл этанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца латанопроста и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста *относительное стандартное отклонение* площади пика латанопроста должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание латанопроста C26H40O5 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙100}{S\_{0}∙a\_{1}·10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙1000}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика латанопроста на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика латанопроста на хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца латанопроста, мг; |
|  | *P* | − | содержание латанопроста в стандартном образце латанопроста, %. |

**Хранение.** В плотно укупоренных контейнерах, в защищенном от света месте, при температуре 2–8 °С.