**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Олопатадина гидрохлорид, капли глазные** |  | **ФС** |
| **Олопатадин, капли глазные** |  |  |
| **Olopatadini hydrochloridi guttae ophtalmicae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит олопатадина гидрохлорид C21H23NO3∙HCl в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества олопатадина C21H23NO3.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

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

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 5,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

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

**Родственные примеси**

Сумма примесей – не более 3,0 %.

***Метод 1.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие олопатадина гидрохлорид и его примеси, защищают от действия света.

*Буферный раствор*. Растворяют 13,6 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, прибавляют 1,0 мл триэтиламина и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил–буферный раствор 280:720.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий 20 мг олопатадина, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца олопатадина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца олопатадина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 1.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг стандартного образца примеси 1, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают раствор стандартного образца олопатадина гидрохлорида и раствор стандартного образца примеси 1 в соотношении 1:1.

Примечание

Примесь 1: (*Z*)-3-{2-(карбоксиметил)дибензо[*b,e*]оксепин-11(6*H*)-илден}-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин оксид, CAS 173174-07-7.

Примесь 3:{(11*E*)-11-[3-(Диметиламино)пропилиден]-6,11-дигидродибензо[*b,e*]оксепин-2-ил}уксусная кислота, CAS 113806-06-7.

Примесь 4:(*Z*)-11-[3-(диметиламино)пропилиден]-6,11-дигидробензо[*b,e*]оксепин-2-ил-карбальдегид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 299 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,6-кратное от времени удерживания пика олопатадина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца олопатадина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Олопатадин – 1, примесь 3– около 0,7; примесь 1– около 1,2; примесь 4– около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками олопатадина и примеси 1 должно быть не менее 2,0;

На хроматограмме раствора стандартного образца олопатадина гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика олопатадина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 3 – 0,77; примесь 4 – 0,22.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙337,41 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙373,87 }=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙337,41 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙373,87 },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика олопатадина на хроматограмме раствора стандартного образца олопатадина гидрохлорида; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца олопатадина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание олопатадина гидрохлорида в стандартном образце олопатадина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество олопатадина в препарате, мг/мл; |
|  | *337,41* | – | молекулярная масса олопатадина; |
|  | *373,87* | – | молекулярная масса олопатадина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 2,0 %;

- примесь 3 – не более 0,5 %;

- примесь 4 – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %.

***Метод 2.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 1» со следующими изменениями.

Растворы, содержащие олопатадина гидрохлорид и его примеси, защищают от действия света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Раствор стандартного образца олопатадина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг стандартного образца олопатадина гидрохлорида, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 5.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 5 ({11-оксо-6,11-дигидробензо[*b,e*]оксепин-2-ил}уксусная кислота, CAS 55453-87-7), растворяют в ПФ 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 ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают раствор стандартного образца олопатадина гидрохлорида и раствор стандартного образца примеси 5 в соотношении 1:1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика примеси 5. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси 5 и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Примесь 5 – 1; олопатадин – 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками олопатадина и примеси 5 должно быть не менее 7,0.

На хроматограмме растворастандартного образца примеси 5 *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 5 должно быть не более 2,0 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙1 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙100∙10 }=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси 5 на хроматограмме раствора стандартного образца примеси 5; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца примеси 5, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси 5 в стандартном образце примеси 5, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество олопатадина в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 5 – не более 1,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %.

**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. Метод 1» со следующими изменениями.

Растворы, содержащие олопатадина гидрохлорид, защищают от действия света.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий 10 мг олопатадина, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца олопатадина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца олопатадина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца олопатадина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* олопатадина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика олопатадина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание олопатадина C21H23NO3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙ a\_{0}∙P∙100∙337,41 }{S\_{0}∙ V\_{1} ∙L∙100∙373,87 }=\frac{S\_{1}∙ a\_{0}∙P∙337,41 }{S\_{0}∙ V\_{1} ∙L∙373,87 },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика олопатадина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика олопатадина на хроматограмме раствора стандартного образца олопатадина гидрохлорида; |
|  | *V*1 | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца олопатадина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание олопатадина гидрохлорида в стандартном образце олопатадина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество олопатадина в препарате, мг/мл; |
|  | *337,41* | – | молекулярная масса олопатадина; |
|  | *373,87* | – | молекулярная масса олопатадина гидрохлорида. |

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