**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тропикамид+Фенилэфрина гидрохлорид, капли глазные** |  | **ФС** |
| **Тропикамид+Фенилэфрин, капли глазные** |  |  |
| **Tropicamidum+Phenylephrini hydrochloridum, guttae ophthalmicae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тропикамид+фенилэфрина гидрохлорид, капли глазные. Препарат должен соответствовать ОФС «Глазные лекарственные формы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тропикамида C17H20N2O2.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фенилэфрина гидрохлорида C9H13NO2∙HCl.

**Описание.** Прозрачная от бесцветной до коричневато-желтого цвета жидкость.

**Подлинность** *ВЭЖХ*. Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания соответствующих пиков тропикамида и фенилэфрина на хроматограмме стандартного раствора А (раздел «Количественное определение»).

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном В4 или BY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

**Осмоляльность.** От 550 до 700 мОсм/кг (ОФС «Осмолярность», криоскопический метод).

**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.

*Раствор хлористоводородной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Смешивают 450 мл раствора хлористоводородной кислоты и 550 мл метанола, прибавляют 5,25 г натрия лаурилсульфата.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 12,8 мг тропикамида и около 80 мг фенилэфрина гидрохлорида, и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12,8 мг (точная навеска) стандартного образца тропикамида, около 80 мг (точная навеска) стандартного образца фенилэфрина гидрохлорида, растворяют в 3 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси С фенилэфрина (1-(3-гидроксифенил)-2-(метиламино)этанона гидрохлорид, CAS 94240-17-2), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,4 мл полученного раствора и доводят объём раствора стандартным раствором А до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь С фенилэфрина: 1-(3-гидроксифенил)-2-(метиламино)этанон, CAS 90005-54-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм (для определения тропикамида и его примесей); спектрофотометрический, 273 нм (для определения фенилэфрина и его примесей); |
| Объем пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 45 мин. |

Уравновешивание колонки ПФ может занимать около 4-6 часов.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы,стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Фенилэфрин – 1 (около 16 мин); тропикамид – 1 (около 26 мин); примесь С фенилэфрина – около 1,2.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для каждого из пиков фенилэфрина и тропикамида должно быть не менее 10.

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

На хроматограмме стандартного раствора Б *фактор асимметрии* *пика (AS)* для каждого из пиков фенилэфрина и тропикамида должен быть более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади для каждого из пиков фенилэфрина и тропикамида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков фенилэфрина и тропикамида должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей тропикамида или фенилэфрина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тропикамида или фенилэфрина на хроматограмме стандартного раствора Б, соответственно; |
|  | *V*1 | **–** | объем препарата, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида, соответственно, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида в стандартном образце тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида в препарате, соответственно, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

Тропикамид:

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают примеси, регистрируемые при 273 нм и наблюдаемые также при 210 нм, и примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

Фенилэфрин:

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Объем содержимого упаковки**. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 25 мкл. |

Хроматографируют стандартный раствор А и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора А:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* для каждого из пиков фенилэфрина и тропикамида должен быть более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади для каждого из пиков фенилэфрина и тропикамида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждого из пиков фенилэфрина и тропикамида должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

Содержание тропикамида C17H20N2O2 илифенилэфрина гидрохлорида C9H13NO2∙HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика тропикамида или фенилэфрина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тропикамида или фенилэфрина на хроматограмме стандартного раствора Б, соответственно; |
|  | *V*1 | **–** | объем препарата, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида, соответственно, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида в стандартном образце тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тропикамида или фенилэфрина гидрохлорида в препарате, соответственно, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».