МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Латанопрост, капли глазные** |  | **ФС** |
| **Латанопрост, капли глазные** |  |  |
| **Latanoprosti guttae ophthalmicae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат латанопрост, 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 латанопроста С26Н40О5.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

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

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

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,0 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмоляльность.** От 250 до 300 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**

***1. Примесь 4.*** Не более 3,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 3,4 г натрия дигидрофосфат дигидрата в 980 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 2,5±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 25:75.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят водой до концентрации латанопроста около 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца примеси 4.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси 4 помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФБ 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 ПФБ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят ПФА до метки.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм,  |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 200 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 80 | 20 |
| 10–11 | 80→30 | 20→70 |
| 11–22 | 30 | 70 |
| 22–23 | 30→80 | 70→20 |
| 23–32 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси 4 и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца примеси 4:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси 4 должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 4 должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙ 1∙3∙F}{S\_{0}∙L∙10∙20∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,0003}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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*0 | − | навеска стандартного образца примеси 4, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание примеси 4 в стандартном образце примеси 4, %; |
|  | *L* | *–* | заявленное количество латанопроста в препарате, мг/мл. |

***\*2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. 1. Примесь 4» со следующими изменениями.

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Раствор стандартного образца латанопроста.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца латанопроста, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца латанопроста и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 100 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Латанопрост – 1 (около 12 мин).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику латанопроста, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙1∙1}{S\_{0}∙L∙10∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{S\_{0}∙L∙ 10000} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика латанопроста на хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста ; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца латанопроста, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание латанопроста в стандартном образце латанопроста, %; |
|  | *L* | *–* | заявленное количество латанопроста в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 2,5 %.

**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. 2. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца латанопроста.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца латанопроста, растворяют в ацетонитриле 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 водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца латанопроста и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста:

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

*- эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику латанопроста, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика латанопроста на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика латанопроста на хроматограмме раствора стандартного образца латанопроста; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца латанопроста, мг; |
|  | *P* | – | содержание латанопроста в стандартном образце латанопроста, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения препарата; |
|  | *L* | – | заявленное количество латанопроста в препарате, мг/мл. |

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

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.