**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пиреноксин натрия, таблетки для приготовления глазных капель** |  | **ФС** |
| **Пиреноксин, таблетки для приготовления глазных капель** |  |  |
| **Pirenoxini natrici tabulettae pro guttis ophthalmicis** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пиреноксин натрия, таблетки для приготовления глазных капель. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки», ОФС «Глазные лекарственные формы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит пиреноксин натрия моногидрат C16H7N2NaO5·H2O в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пиреноксина C16H8N2O5.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 450 нм должен иметь максимумы при 230 и 433 нм.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,75 мг пиреноксина, растворяют в 200 мл воды. При необходимости полученный раствор фильтруют.

*2. Качественная реакция*

*Раствор натрия гидросульфита.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 г натрия гидросульфита, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 1,5 мг пиреноксина, помещают в пробирку, растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл раствора натрия гидросульфита, нагревают на водяной бане до появления красного окрашивания и прибавляют 2 мл калия феррицианида раствора 5 %; должно появиться жёлтое окрашивание.

**Время растворения.** Не более 5 мин. Растворяют одну таблетку в указанном в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количестве растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение таблетки.

**Прозрачность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**pH раствора.** От 5,5 до 6,5 (раствор, полученный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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»).

*Буферный раствор А.* Растворяют 1,39 г тетрабутиламмония хлорида и 4,5 г динатрия гидрофосфата додекагидрата в 1000 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,50±0,05.

*Буферный раствор Б.* Растворяют 1,39 г тетрабутиламмония хлорида и 4,5 г динатрия гидрофосфата додекагидрата в 1000 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,00±0,05.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор А 30:200:700.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор Б 30:200:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 2 мг пиреноксина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг пиреноксина натрия моногидрата и 16 мг метилпарагидроксибензоата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | регулируют таким образом, чтобы время удерживания пиреноксина составляло около 10 мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 60 мин. |

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

*Порядок выхода пиков.* Пиреноксин, метилпарагидроксибензоат.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* пиреноксина должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси с относительным временем удерживания 2,2 не должна превышать 7⁄20 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать ¼ площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать ¾ площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1). Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку растворяют в буферном растворе Б, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят буферным раствором Б до ожидаемой концентрации пиреноксина около 37,5 мкг/мл. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,5 мл полученного раствора, прибавляют 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Содержание пиреноксина C16H8N2O5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙F·P·20·20·2·308,25}{B\_{0}∙L·2,5·200·20·330,23}= \frac{B\_{1}∙a\_{0}∙F·P·308,25}{B\_{0}∙L·12,5·330,23} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | − | отношение площади пика пиреноксина к площади пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | − | отношение площади пика пиреноксина к площади пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пиреноксина натрия моногидрата, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание пиреноксина натрия в стандартном образце пиреноксина натрия моногидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество пиреноксина в одной таблетке, мг; |
|  | *308,25* | − | молекулярная масса пиреноксина; |
|  | *330,23* | − | молекулярная масса пиреноксина натрия. |

**Стерильность.** Раствор, получаемый после растворения препарата в растворителе, должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор А.* Растворяют 1,39 г тетрабутиламмония хлорида и 4,5 г динатрия гидрофосфата додекагидрата в 1000 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 6,50±0,05.

*Буферный раствор Б.* В химический стакан вместимостью 200 мл помещают 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 0,2 М до 6,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор В.* Растворяют 1,39 г тетрабутиламмония хлорида и 4,5 г динатрия гидрофосфата додекагидрата в 1000 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,00±0,05.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор А 30:200:700.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор В 30:200:700.

*Раствор внутреннего стандарта.* Растворяют 20 мг этилпарагидроксибензоата в 50 мл растворителя.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 1 мг пиреноксина, растворяют в буферном растворе Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца пиреноксина натрия моногидрата, предварительно высушенного в течение 3 ч при температуре 105 °C, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 2,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | регулируют таким образом, чтобы время удерживания пиреноксина составляло около 8 мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика пиреноксина. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Пиреноксин – 1 (около 8 мин); этилпарагидроксибензоат – около 2,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

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

*- относительное стандартное отклонение* отношений площади пика пиреноксина к площади пика этилпарагидроксибензоата должно быть не более 1,0 % (6 введений);

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

Содержание пиреноксина C16H8N2O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·20·2·20·308,25}{B\_{0}∙a\_{1}∙L·200·2·20·330,23}= \frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·308,25}{B\_{0}∙a\_{1}∙L·10·330,23} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | − | отношение площади пика пиреноксина к площади пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | − | отношение площади пика пиреноксина к площади пика этилпарагидроксибензоата на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пиреноксина натрия моногидрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание пиреноксина натрия в стандартном образце пиреноксина натрия моногидрата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество пиреноксина в одной таблетке, мг; |
|  | *308,25* | − | молекулярная масса пиреноксина; |
|  | *330,23* | − | молекулярная масса пиреноксина натрия. |

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