**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бримонидина тартрат, капли глазные** |  | **ФС** |
| **Бримонидин, капли глазные** |  |  |
| **Brimonidini tartratis guttae ophthalmicae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бримонидина тартрат, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы», ОФС «Капли» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества бримонидина тартрата C11H10BrN5·C4H6O6.

**Описание.** Прозрачная жёлто-зеленого цвета жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца бримонидина тартрата и иметь максимумы при 205 нм, 246 нм и 319 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий около 5 мг бримонидина тартрата и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца бримонидина тартрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг стандартного образца бримонидина тартрата, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения в области длин волн от 190 до 380 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

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

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

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

**Осмоляльность.** От 250 до 350 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»).

*Буферный раствор.* Растворяют 4,08 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой раствором 1 М до 4,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 60:940.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий около 8 мг бримонидина тартрата и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца бримонидина тартрата (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца бримонидина тартрата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бримонидина тартрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бримонидина тартрата (А) и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мг стандартного образца примеси А, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 10,0 мл раствора стандартного образца бримонидина тартрата (А) и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бримонидина тартрата (Б) и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

Примесь А: *N*-(имидазолидин-2-илиден)хиноксалин-6-амин, CAS 91147-43-2.

Примесь В: 5-бромхиноксалин-6-амин, CAS 50358-63-9.

Примесь С: хиноксалин-6-амин, CAS 6298-37-9.

Примесь D: 1-(5-бромхиноксалин-6-ил)тиомочевина, CAS 842138-74-3.

Примесь Е: 2-(5-бромхиноксалин-6-ил)гуанидин, CAS 168329-48-4.

Примесь Н: 5-хлор-*N*-(имидазолидин-2-илиден)хиноксалин-6-амин, CAS 91147-46-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 248 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 | 0 |
| 10 – 12 | 100 → 55 | 0 → 45 |
| 12 – 14 | 55 | 45 |
| 14 – 18 | 55 → 100 | 45 → 0 |
| 18 – 25 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца бримонидина тартрата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бримонидин – 1, примесь Е – около 0,7; примесь А – около 0,8; примесь Н – около 0,9; примесь С – около 1,7; примесь D – около 1,9; примесь В – около 2,1.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь Е и Н – 0,8; примесь А – 0,4; примесь С – 0,4; примесь В – 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и бримонидина должно быть не менее 4,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца бримонидина тартрата (Б):

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

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

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙1∙1 }{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙25∙25∙10 }=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙250} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 1,0 %;

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

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**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» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают объём препарата, соответствующий около 8 мг бримонидина тартрата и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца бримонидина тартрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца бримонидина тартрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца бримонидина тартрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца бримонидина трартрата:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* бримонидина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

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

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

Содержание бримонидина тартрата C11H10BrN5·C4H6O6 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙ a\_{0}∙P∙25∙10∙1 }{S\_{0}∙ V\_{1} ∙L∙1∙25∙25 }=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙2,5} ,$$

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

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