МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бримонидина тартрат** |  | **ФС.2.1.0385** |
| **Бримонидин** |  |  |
| **Brimonidini tartras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C11H10BrN5·C4H6O6 | М.м. 442,22 |
| [70359-46-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Бромо-*N*-(имидазолидин-2-илиден)хиноксалин-6-амина (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % бримонидина тартрата C11H10BrN5·C4H6O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или слегка желтоватый или коричневатый порошок.

**Растворимость**. Растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца бримонидина тартрата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бримонидина на хроматограмме раствора фармакопейного стандартного образца бримонидина тартрата (раздел «Родственные примеси»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +9,0 до +10,5 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор бримонидина тартрата 0,2 % в воде должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения 2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы, содержащие бримонидина тартрат, защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают2,60 г натрия гептансульфоната, растворяют в 310 мл метанола, прибавляют 2,5 мл триэтиламина и 7,5 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 65 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца бримонидина тартрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 65 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца бримонидина тартрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 1,3 мг фармакопейного стандартного образца бримонидина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь Е, в 1,0 мл воды.

Примечание

Примесь Е: 2-(5-бромохиноксалин-6-ил)гуанидин [168329-48-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 264 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика бримонидина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор стандартного образца бримонидина тартрата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Бримонидин – 1 (около 19 мин); примесь Е – около 0,9.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси Е используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму растворадля проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу бримонидина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси Е и бримонидина должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Содержание бримонидина тартрата C11H10BrN5·C4H6O6 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика бримонидина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика бримонидина на хроматограмме раствора стандартного образца бримонидина тартрата; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца бримонидина тартрата, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание бримонидина тартрата в фармакопейном стандартном образце бримонидина тартрата, %;  |
|  | $$W$$ | – | потеря в массе при высушивании субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.