МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дорзоламида гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0418** |
| **Дорзоламид** |  |  |
| **Dorzolamidi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C10H16N2O4S3·HCl | М.м. 360,90 |
| [130693-82-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4*S*,6*S*)-6-Метил-7,7-диоксо-4-(этиламино)-5,6-дигидро-4*H*-7λ6-тиено[2,3-*b*]тиопиран-2-сульфонамида гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % дорзоламида гидрохлорида C10H16N2O4S3·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца дорзоламида гидрохлорида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец дорзоламида гидрохлорида по отдельности растворяют в минимальных объемах метанола, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дорзоламида на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси. Примесь А»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Растворяют 0,4 г субстанции в 20 мл воды. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В8 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН раствора.** От 3,0 до 4,5 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси

*1. Примесь А.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор аммиака.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,5 г аммиака раствора концентрированного 25 %, смешивают с 50 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Вода—ацетонитрил—гептан—*трет*-бутилметиловый эфир 2:20:350:630.

*Растворитель.* Ацетонитрил—уксусная кислота ледяная—*трет*-бутилметиловый эфир 3:10:87.

*Испытуемый раствор.* В центрифужную пробирку помещают 20 мг субстанции, растворяют в 4 мл раствора аммиака, прибавляют 4 мл этилацетата, перемешивают и переносят органический слой в другую центрифужную пробирку. Извлечение повторяют. Объединённые органические фракции выпаривают досуха на водяной бане при 50 °С в токе азота. Остаток растворяют в 3 мл ацетонитрила, прибавляют 60 мкл (*S*)-(–)-α-метилбензилизоцианата, нагревают на водяной бане при температуре 50 °С в течение 5 мин; выпаривают досуха на водяной бане при 50 °С в токе азота. Остаток растворяют в 10 мл растворителя.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В центрифужную пробирку помещают 18 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца дорзоламида гидрохлорида и 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А дорзоламида гидрохлорида ((4*R*,6*R*)-6-Метил-7,7-диоксо-4-(этиламино)-5,6-дигидро-4*H*-7λ6-тиено[2,3-*b*]тиопиран-2-сульфонамид [120279-95-0]), растворяют в 4 мл раствора аммиака, прибавляют 4 мл этилацетата, перемешивают и переносят органический слой в другую центрифужную пробирку. Извлечение повторяют. Объединённые органические фракции выпаривают на водяной бане при 50 °С в токе азота. Остаток растворяют в 3 мл ацетонитрила прибавляют 60 мкл (*S*)-(–)-α-метилбензилизоцианата, нагревают на водяной бане при температуре 50 °С в течение 5 мин и выпаривают на водяной бане при 50 °С в токе азота. Остаток растворяют в 10 мл растворителя.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, растворитель и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дорзоламид – 1 (около 12 мин); примесь А – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками дорзоламида и примесью А должно быть не менее 4,0;

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) дорзоламида и пика примеси А должен быть не более 2,5;

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

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,5 % .

*2. Другие примеси.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,7 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерной колбе вместимостью 1000 мл смешивают 65 мл ацетонитрила и 935 мл раствора калия дигидрофосфата.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг субстанции, прибавляют 40 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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.* Растворяют 2 мг фармакопейного стандартного образца дорзоламида для проверки пригодности системы, содержит примесь С: 2-{[(4S,6S)-6-Метил-7,7-диоксо-2-сульфамоил-5,6-дигидро-4H-7λ6-тиено[2,3-b]тиопиран-2-сульфонамид-4-ил]амино}этанбороновая кислота) в 2,0 мл ПФА.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 100 | 0 |
| 15–30 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 30–37 | 50 → 100 | 50 → 0 |
| 37–45 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дорзоламид – 1 (около 12 мин); примесь С – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу дорзоламида для проверки пригодности системы.

*Пригодность хроматографической системы*

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика дорзоламида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика дорзоламида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и 50 мл спирта 96 %, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают расход титранта между первым и третьим перегибами на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,05 мг дорзоламида гидрохлорида C10H16N2O4S3·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.