**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Ванкомицина гидрохлорид, ФС**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для инфузий**

**Ванкомицин, лиофилизат для**

**приготовления раствора**

**для инфузий**

**Vancomycini hydrochloridi**

**lyophilisate pro praeparatione**

**solution infusioni Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ванкомицина гидрохлорид, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Препарат получают лиофилизацией из раствора, содержащего необходимое количество ванкомицина и вспомогательных веществ.

Cодержит не менее 925 МЕ или 925 мкг на 1 мг ванкомицина C66H75Cl2N9O24. 1 международная единица соответствует 1 мкг активного вещества.

Содержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества ванкомицина C66H75Cl2N9O24.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ванкомицина В на хроматограмме раствора стандартного образца ванкомицина гидрохлорида (раздел «Ванкомицин В»).

*2. Качественная реакция.* Раствор препарата 5 % должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Время растворения.** Не более 5 мин (ОФС «Время растворения»). К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

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

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора препарата, приготовленного в испытании «Время растворения», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 450 нм, не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

**Ванкомицин В.** Не менее 88,0 %.Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* К 2 мл триэтиламина прибавляют 900 мл воды, доводят значение рН до 3,2±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор 10:70:920.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор 10:290:700.

*Испытуемый раствор А.* Содержимое одного флакона растворяют в ПФА и переносят в подходящую мерную колбу для получения концентрации ванкомицина около 10 мг/мл.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца ванкомицина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца ванкомицина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора Б и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца ванкомицина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки, термостатируют при 65 °С в течение 24 ч и охлаждают до комнатной температуры.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 13 | 100 | 0 |
| 13 – 22 | 100→0 | 0→100 |
| 22 – 24 | 0 | 100 |
| 24 – 25 | 0→100 | 100→0 |
| 25 – 32 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор стандартного образца ванкомицина гидрохлорида, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемые растворы А и Б.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиком ванкомицина В и пиком с относительным временем удерживания около 0,7 должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца ванкомицина гидрохлорида:

− *фактор асимметрии* пика (*AS*) ванкомицина В должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика ванкомицина В должно быть не более 2,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ванкомицина В, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание ванкомицина В в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика ванкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  |  | − | сумма площадей пиков всех примесей на хроматограмме испытуемого раствора А. |
|  | 25 | − | фактор разведения испытуемого раствора А. |

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

Хроматографируют испытуемые растворы А и Б.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика ванкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *Si* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А; |
|  |  | − | сумма площадей пиков всех примесей на хроматограмме испытуемого раствора А. |
|  | 25 | − | фактор разведения испытуемого раствора А. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 4,0 %;

- сумма примесей – не более 12,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Вода**. Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 2).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг ванкомицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза 4 мг ванкомицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 часов.

**Количественное определение**. Определение проводят микробиологическим методом диффузии в агар (ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар»).

Содержание ванкомицина C66H75Cl2N9O24  в одном флаконе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А* | − | активность ванкомицина в пересчете на сухое вещество, мкг/мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одного флакона, г; |
|  | *W* | **–** | содержание воды в препарате, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ванкомицина в одном флаконе, г. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.