МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Натамицин, суппозитории ФС**

**вагинальные**

**Натамицин, суппозитории**

**вагинальные**

**Natamycini suppositoria vaginalia Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат натамицин, суппозитории вагинальные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суппозитории» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества натамицина C33H47NO13.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 280 до 350 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца натамицина.

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 400 мл метанола, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 50 мг натамицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С, осторожно перемешивая, до полного расплавления основы, охлаждают до комнатной температуры, затем охлаждают до 4 °С, нагревают до комнатной температуры, доводят объем растворителем до метки и центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл супернатанта, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца натамицина.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца натамицина, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

**\*Размер частиц**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

**\*\*Температура плавления**. Не выше 37 °С (ОФС «Температура плавления», метод 2).

**\*\*Время полной деформации**. В соответствии с ОФС «Суппозитории».

**рН.** От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

*Испытуемый раствор.* К навеске препарата, соответствующей 0,1 г натамицина, прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С, осторожно перемешивая, до полного расплавления основы, охлаждают до комнатной температуры, затем охлаждают до 4 °С, нагревают до комнатной температуры и декантируют слой жидкости.

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

Все растворы, содержащие натамицин, готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 4,4 г аммония ацетата и 1,5 г аммония хлорида, растворяют в воде, прибавляют 7,35 мл тетрагидрофурана и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 270:730.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 0,1 г натамицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл метанола, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С, осторожно перемешивая, до полного расплавления основы, охлаждают до комнатной температуры, затем охлаждают до 4 °С, нагревают до комнатной температуры, доводят объем растворителем до метки и центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл супернатанта, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг стандартного образца натамицина в 50 мл смеси растворителей хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М—метанол 1:99 и выдерживают на свету в течение 2 ч. Срок годности - 1 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*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, 320 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Натамицин – 1 (около 15 мин).

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

− *разрешение (Rs)* между пиком натамицина и любым соседним пиком должно быть не менее 1,3;

− *фактор асимметрии пика (As)* натамицина должен быть не более 1,5;

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику натамицина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

− единичная неидентифицированная примесь - не более 3,0 %;

− сумма примесей - не более 5,0 %.

Не учитывают пики менее 0,1 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца натамицина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца натамицина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца натамицина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца натамицина:

− *фактор асимметрии пика (As)* натамицина должен быть не более 1,5;

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

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику натамицина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание натамицина C33H47NO13 в одном суппозитории в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100·20·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5·20·10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика натамицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика натамицина на хроматограмме раствора стандартного образца натамицина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца натамицина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание натамицина в стандартном образце натамицина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одного суппозитория, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество натамицина в одном суппозитории, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.

\*Контроль по показателю «Размер частиц» включают в зависимости от способа введения действующего вещества в суппозиторную основу.

\*\*Показатели качества «Время полной деформации» и «Температура плавления» являются альтернативными и выполняются для суппозиториев на липофильной основе.