МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фосфомицина трометамол, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Фосфомицин, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь** |  |  |
| **Fosfomycini trometamoli pulvis pro solutione perorali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фосфомицина трометамол, порошок для приготовления раствора для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит фосфомицина трометамола в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества фосфомицина C3H7O4P.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Порошки».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фосфомицина на хроматограмме раствора стандартного образца фосфомицина трометамола (раздел «Количественное определение»).

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

**рН.** От 3,0 до 6,0. Используют раствор, приготовленный в разделе «Время растворения» (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10,89 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую 3,2 г фосфомицина, прибавляют 35 мл ПФ, встряхивают в течение 3 мин, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,3 г стандартного образца фосфомицина трометамола, смачивают 60 мкл воды и выдерживают в термостате при температуре 60 °С в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, содержимое колбы растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,6 г стандартного образца фосфомицина трометамола, растворяют в полученном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки (раствор содержит примеси A, B, C и D). Допускается готовить образец из субстанции фосфомицина трометамола.

Примечание

Примесь А: (2,3-дигидроксипропил)фосфоновая кислота, CAS 84954-80-3.

Примесь В: [2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]фосфоновая кислота, CAS 1262243-11-7.

Примесь С: [2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]фосфат, CAS 23001-39-0.

Примесь D: {2-[({2-[2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси]-1-гидроксипропил}(гидрокси)фосфорил)окси]-1-гидроксипропил}фосфоновая кислота, CAS 1262243-12-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура детектора | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика фосфомицина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Фосфомицин – 1 (около 9 мин); трометамол (2 пика) – около 0,3; примесь В – около 0,48; примесь С – около 0,54; примесь А – около 0,88; примесь D – около1,27.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси А и фосфомицина должно быть не менее 1,5;

- *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между высотой пика примеси С и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси B и примеси С должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать двукратную площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси B не должна превышать трёхкратную площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,4 площади пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 6 раз превышать площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики трометамола и пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца фосфомицина трометамола.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,3 г (точная навеска) стандартного образца фосфомицина трометамола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца фосфомицина трометамола и испытуемый раствор.

Содержание фосфомицина C3H7O4P в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙20∙P∙G∙138,06}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙5∙L∙259,19}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙P∙G∙138,06}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙259,19},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика фосфомицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора стандартного образца фосфомицина трометамола; |
|  | *a*1 | *–* | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца фосфомицина трометамола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фосфомицина трометамола в стандартном образце фосфомицина трометамола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого упаковки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фосфомицина в препарате, мг; |
|  | *138,06* | **–** | молекулярная масса фосфомицина; |
|  | *259,19* | **–** | молекулярная масса фосфомицина трометамола. |

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