**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мупироцин, мазь для наружного применения** |  | **ФС** |
| **Мупироцин, мазь для наружного применения** |  |  |
| **Mupirocini unguentum ad usum externum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мупироцин, мазь для наружного применения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Мази» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества мупироцина C26H44O9.

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

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

**Размер частиц.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Мази».

**pH.** От 3,5 до 4,5 (10 % суспензия, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор А.* Растворяют 10,5 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой разведённой 30 % до 5,7±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б.* Растворяют 13,6 г натрия ацетата в 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой разведённой 30 % до 4,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—тетрагидрофуран—буферный раствор А 200:300:500.

*Растворитель*. Метанол—буферный раствор Б 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг мупироцина, прибавляют 5 мл метанола, перемешивают до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мупироцина (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца мупироцина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца мупироцина (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца мупироцина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Отбирают 10,0 мл полученного раствора, доводят pH раствора хлористоводородной кислотой концентрированной до2,0±0,1 и выдерживают в течение 20 ч. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца мупироцина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-тригидрокси-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,3*S*)-2-гидрокси-1-метилпропил]оксиранил]метил]тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]-3-метилбут-2-еноил]окси]нонановая кислота, CAS 40980-51-6.

Примесь B: 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-дигидрокси-5-[(2*E*,4*R*,5*S*)-5-гидрокси-4-метилгекса-2-енил]тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]-3-метилбут-2-еноил]окси]нонановая кислота, CAS 71980-98-8.

Примесь C: (4*E*)-9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-дигидрокси-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-гидрокси-1-метилпропил]оксиранил]метил]тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]-3-метилбут-2-еноил]окси]нон-4-эноевая кислота.

Примесь D: 9-[[(2*E*)-4-[(2*R*,3a*S*,6*S*,7*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-1,3-дигидрокси-2-метилбутил]-7-гидроксигексагидро-4*H*-фуро[3,2-*c*]пиран-6-ил]-3-метилбут-2-еноил]окси]нонановая кислота, CAS 71087-97-3.

Примесь E: 9-[[(2*E*)-4-[(2*R*,3*RS*,4a*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,8-дигидрокси-2-[(1*S*,2*S*)-2-гидрокси-1-метилпропил]-гексагидро-2*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран-7-ил]-3-метилбут-2-еноил]окси]нонановая кислота, CAS 71087-96-2.

Примесь F: 7-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-дигидрокси-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,3*S*)-2-гидрокси-1-метилпропил]оксиранил]метил]тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]-3-метилбут-2-еноил]окси]гептановая кислота.

Примесь мупироцин III: 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3-эпокси-5-гидрокси-4-метилгексил]-3,4-дигидрокси-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]-3-метилбут-2-еноил]оксо]нонановая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 50 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца мупироцина Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Мупироцин – 1 (около 7,7 мин); примесь F – 0,54; примесь D – 0,71; примесь E – 0,73; примесь C – 0,80; примесь A – 0,92; примесь B – 1,86; примесь мупироцин III – 2,26.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между вторым из двух пиков продуктов гидролиза мупироцина (примесь Е) и пиком мупироцина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца мупироцина (Б):

*- фактор асимметрии пика (AS)* мупироцина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика мупироцина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мупироцина, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика мупироцина на хроматограмме раствора стандартного образца мупироцина (Б); |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца мупироцина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание мупироцина в стандартном образце мупироцина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество мупироцина в препарате, г/г. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь E – не более 10 %;

- примесь D – не более 5 %;

- примесь C – не более 4 %;

- примеси A, B и F – не более 1 % каждая;

- примесь мупироцин III – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 1,5 %;

- сумма примесей – не более 20 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

Масса содержимого упаковки. В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—тетрагидрофуран—буферный раствор А 190:320:490.

*Растворитель.* Растворяют 7,5 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой разведённой 30 % до 5,7±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 24,7 мг мупироцина, прибавляют 5 мл метанола, перемешивают, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца мупироцина лития.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца мупироцина лития, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Время хроматографирования  | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца мупироцина лития и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца мупироцина лития:

*- фактор асимметрии пика (AS)* мупироцина должен быть не более 2,0;

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мупироцина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание мупироцина C26H44O9 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙500,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200∙506,6}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙506,6} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика мупироцина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика мупироцина на хроматограмме раствора стандартного образца мупироцина лития; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца мупироцина лития, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание мупироцина лития в стандартном образце мупироцина лития, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество мупироцина в препарате, г/г; |
|  | *500,6* | **–** | молекулярная масса мупироцина; |
|  | *506,6* | **–** | молекулярная масса мупироцина лития. |

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