**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микафунгин натрия, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Микафунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Micafungini natrici lyophilisatum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит микафунгин натрия в количестве эквивалентном не менее 100,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества микафунгина C56H71N9O23S.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Готовят раствора препарата в воде с концентрацией микафунгина около 0,02 мг/мл.

 Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен иметь максимум при 269 нм.

**Время растворения.** Не более 3 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, полученный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН**. От 5,0 до 7,0 (раствор препарата, полученный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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».

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

Все растворы, содержащие микафунгин натрия, защищают от света и используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* Растворяют 18,72 г натрия дигидрофосфата дигидрата и 7,73 г натрия перхлората моногидрата в воде, доводят значение рН до 3,0±0,1 фосфорной кислотой разведённой 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 450:700.

*Испытуемый раствор.* Растворяют содержимое флакона в 0,1 М фосфатном буферном растворе рН 7,0, количественно переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией микафунгина около 1 мг/мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора 0,1 М фосфатным буферным раствором рН 7,0 до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: 5-[(1*S*,2*S*,3*S*)-4-({(1*S*,2*R*)-4-амино-1-[((2*S*,3*S*,4*S*)-3-гидрокси-2-карбамоил-4-метилпирролидин-1-ил)карбонил]-2-гидрокси-4-оксобутил}амино)-3- [({(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-({[(2*S*,4*R*)-4,5-дигидрокси-1-(4-{5-[4-(пентилокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}бензоил)пирролидин-2-ил]карбонил}амино)-3-гидроксибутаноил]-4-гидроксипирролидин-2-ил}карбонил)амино]-1,2-дигидрокси-4-оксобутил]-2-гидроксифенилсульфат.

Примесь 2: 5-{2-[3-(3-амино-1-гидрокси-3-оксопропил)-11,20,21,25-тетрагидрокси-15-(1-гидроксиэтил)-18-({4-[5-(4-пентоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил]бензоил}амино)-2,5,8,14,17,23-гексаоксо-1,4,7,13,16,22-гексаазатрицикло[22.3.0.09,13]гептакоз-6-ил]-1,2-дигидроксиэтил}-2-гидроксифенилсульфат

Примесь 3: 5-{2-[3-(3-амино-1-гидрокси-3-оксопропил)-11,20,21,25-тетрагидрокси-15-гидроксиметил-26-метил-18-({4-[5-(4-пентоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил]бензоил}амино)-2,5,8,14,17,23-гексаоксо-1,4,7,13,16,22-гексаазатрицикло[22.3.0.09,13]гептакоз-6-ил]-1,2-дигидроксиэтил}-2-гидроксифенилсульфат.

Примесь 4: 5-{(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*,6*S*,9*S*,11*R*,15*S*,18*S*,20*R*,21*S*,24*S*,25*S*,26*S*)-3-((1*R*)-3-амино-1-гидрокси-3-оксопропил)-11,20,21,25-тетрагидрокси-15-((1*R*)-1-гидроксиэтил)-26-метил-18-({4-[5-(4-пентоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил]бензоил}амино)-2,5,8,14,17,23-гексаоксо-1,4,7,13,16,22-гексаазатрицикло[22.3.0.09,13]гептакоз-6-ил]-1,2-дигидроксиэтил}-2-гидроксифенилсульфат.

Примесь 5: 5-{2-[3-(3-амино-1-гидрокси-3-оксопропил)-11,21,25-тригидрокси-15-(1-гидроксиэтил)-26-метил-18-({4-[5-(4-пентоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил]бензоил}амино)-2,5,8,14,17,23-гексаоксо-1,4,7,13,16,22-гексаазатрицикло[22.3.0.09,13]гептакоз-6-ил]-1,2-дигидроксиэтил}-2-гидроксифенилсульфат.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Микафунгин – 1 (около 18 мин); примесь 1 – около 0,73; примесь 2 – около 0,91; примесь 3 – около 0,91; примесь 4 – около 1,09; примесь 5 – около 1,12.

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

Содержание любой примеси в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 1,1 %;

- сумма примесей 2 и 3 – не более 1,2 %;

- примесь 4 – не более 1,1 %;

- примесь 5 – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,3 %;

- сумма примесей – не более 4,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 % от суммы площадей всех пиков.

**Вода.** Не более 1,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) препарата и, в качестве растворителя, 60 мл смеси метанол—формамид 1:2.

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

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

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

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

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 30:70.

*Испытуемый раствор.* Растворяют содержимое флакона в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, количественно переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией микафунгина около 0,5 мг/мл, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца микафунгина натрия.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца микафунгина натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца микафунгина натрия и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца микафунгина натрия:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика микафунгина должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* микафунгина должен быть от 0,8 до 1,2.

Содержание микафунгина C56H71N9O23S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{1}∙1270,3}{S\_{0}∙L∙20∙1292,3},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика микафунгина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика микафунгина на хроматограмме раствора стандартного образца микафунгина натрия; |
|  | *V*1 | – | объём мерной колбы, используемой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца микафунгина натрия, мг; |
|  | *P* | – | содержание микафунгина натрия в стандартном образце микафунгина натрия, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество микафунгина в одном флаконе, мг; |
|  | *1292,3* | – | молекулярная масса микафунгина натрия; |
|  | *1270,3* | – | молекулярная масса микафунгина. |

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

\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.