МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тейкопланин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения и приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Тейкопланин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения и приёма внутрь** |  |  |
| **Teicoplanini pulvis pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari et pro solutione perorali**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тейкопланин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения и приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Активность препарата должна составлять не менее 900 ЕД/мг тейкопланина в пересчёте на безводное вещество, не содержащее натрия хлорид.

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

**Описание.** Белый с коричневатым оттенком порошок.

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания основных пиков на хроматограмме раствора стандартного образца тейкопланина для идентификации пиков (раздел «Компонентный состав»).

**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 0,8 г препарата в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY2 или B3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 6,5 до 7,5 (5 % раствор, 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».

**Компонентный состав.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 3,0 г натрия дигидрофосфата безводного в 800 мл воды, доводят рН натрия гидроксида раствором 1 М до 6,00±0,05 и доводят объём раствора водой до 1 л.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,10 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца тейкопланина для идентификации компонентов, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, сферический; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 30 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 30 – 31 | 50 → 10 | 50 → 90 |
| 31 – 35 | 10 | 90 |
| 35 – 40 | 10 → 100 | 90 → 0 |
| 40 – 50 | 100 | 0 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков тейкопланина используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу тейкопланина для идентификации компонентов.

*Относительное время удерживания соединений:*

- тейкопланин А2-2 – 1 (около 18 мин);

- группа тейкопланинов А3 –не более 0,70:

 - тейкопланин А3-1 – около 0,43;

- группа тейкопланинов А2 – больше 0,70, включая:

 - группа тейкопланинов А2-1 – от 0,70 до 1,00:

 - тейкопланин А2-1а – около 0,85;

 - тейкопланин А2-1b – около 0,88;

 - тейкопланин А2-1 – около 0,93;

 - тейкопланин А2-2 – около 1,00;

- группа тейкопланинов А2-3 – от 1,00 до 1,12:

 - тейкопланин А2-3 – около 1,03;

- тейкопланин А2-4 – около 1,12;

- группа тейкопланинов А2-5 – от 1,12 до 1,25:

 - тейкопланин А2-5 – около 1,15;

- группа тейкопланинов А2-6 –не менее 1,25:

 - родственная примесь тейкопланина А2-6а – около 1,25;

 - родственная примесь тейкопланина А2-6b – около 1,30;

 - родственная примесь тейкопланина А2-6c – около 1,38.

*Пригодность хроматографической системы*

Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к стандартному образцу тейкопланина для идентификации компонентов.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тейкопланина А2-4 и тейкопланина А2-5 должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика тейкопланина А2-2 должно быть не менее 40.

Содержание каждого из компонентов субстанции в процентах (Х) вычисляют по формулам:

- $группа тейкопланинов А\_{3}=\frac{0,83∙S\_{3}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2}=\frac{S\_{2}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-1}=\frac{S\_{2-1}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-1а}=\frac{А\_{2-1a}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-1b}=\frac{А\_{2-1b}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-1}=\frac{А\_{2-1}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-2}=\frac{А\_{2-2}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-3}=\frac{S\_{2-3}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-3}=\frac{А\_{2-3}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-4}=\frac{А\_{2-4}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-5}=\frac{S\_{2-5}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-5}=\frac{А\_{2-5}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-6}=\frac{S\_{2-6}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S2* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S3* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А3 на хроматограмме испытуемого раствора; не учитывают пики примеси А; |
|  | *S2-6* | − | сумма площадей пиков с относительным временем удерживания более 1,25 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S2-1* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2-1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-1a* | − | площадь пика тейкопланина А2-1a на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-1b* | − | площадь пика тейкопланина А2-1b на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-1* | − | площадь пика тейкопланина А2-1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-2* | − | площадь пика тейкопланина А2-2 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S2-3* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2-3 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-3* | − | площадь пика тейкопланина А2-3 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-4* | − | площадь пика тейкопланина А2-4 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S2-5* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2-5 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-5* | − | площадь пика тейкопланина А2-5 на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание компонентов:*

- группа тейкопланинов А2 – не менее 84,0 % и не более 98,0%;

- тейкопланин А2-2 – не менее 37,0 % и не более 50,0 %;

- группа тейкопланинов А2-1 – не менее 10,0 % и не более 19,0%;

- группа тейкопланинов А2-5 – не менее 7,0 % и не более 17,0%;

- тейкопланин А2-4 – не менее 7,0 % и не более 15,0 %;

- тейкопланин А2-5 – не менее 7,0 % и не более 15,0 %;

- группа тейкопланинов А2-3 – не менее 5,0 % и не более 11,0%;

- группа тейкопланинов А3 – не менее 4,0 % и не более 12,0%;

- тейкопланин А2-3 – не менее 4,0 % и не более 8,5,0 %;

- тейкопланин А2-1 – не менее 2,0 % и не более 7,0 %;

- тейкопланин А2-1а – не менее 0,5 % и не более 5,5 %;

- тейкопланин А2-1b – не менее 0,5 % и не более 4,0 %;

- группа тейкопланинов А2-6 – не более 5,0%.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,5 %).

**Примесь А.** Не более 0,2 %. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Компонентный состав» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А (мезитилоксид, 4-метилпент-3-ен-2-он) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Тейкопланин А2-2 – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси А:

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

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

Содержание примеси А в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·1·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25·10·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·L·500} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество тейкопланина в одном флаконе, мг. |

**Вода.** Не более 15 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) препарата.

**Хлориды.** Не более 5,0 % в пересчёте на натрия хлорид и безводное вещество. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску препарата, соответствующую около 0,5 г тейкопланина, помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-жёлтого окрашивания (индикатор – 1 мл калия хромата раствора 5 %).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида.

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,31 ЕЭ на 1 мг тейкопланина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Рекомендуемые условия проведения испытания*

Растворитель для приготовления основных растворов стандартного и испытуемого образцов – фосфатный буферный раствор рН 7,4.

Среда для определения активности – среда № 2.

Тест-микроорганизм – *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Контрольная концентрация рабочего раствора стандартного образца – 10 мкг/мл.

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