МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фрамицетина сульфат, спрей назальный** |  | **ФС** |
| **Фрамицетин, спрей назальный** |  |  |
| **Framycetini sulfatis spray nasale** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат фрамицетина сульфат, спрей назальный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фрамицетина сульфата C23H46N6О13·*x*H2SO4

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фрамицетина на хроматограмме раствора стандартного образца фрамицетина сульфата (раздел «Родственные примеси»).

**рН.** От 4,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 20 мл трифторуксусной кислоты в 900 мл воды и доводят pH раствора натрия гидроксида раствором насыщенным, свободным от карбонатов до 2,50±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий около 12,5 мг фрамицетина сульфата, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца фрамицетина сульфата.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца фрамицетина сульфата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 0,5 мг (точная навеска) стандартного образца неамина (примесь А) растворяют в 667 мкл ПФ.

*Раствор стандартного образца примеси С.* Около 2,0 мг (точная навеска) стандартного образца неомицина С гексаацетата (примесь С в виде ацетата) растворяют в 1,0 мл ПФ.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца фрамицетина сульфата, 0,25 мл раствора стандартного образца примеси А, 0,3 мл раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 945 мкл раствора стандартного образца фрамицетина сульфата, 25 мкл раствора стандартного образца примеси А и 30 мкл раствора стандартного образца примеси С.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Смешивают равные объём стандартного раствора и ПФ.

Примечание

Примесь А (неамин): 4-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-2-дезокси-D-стрептамин, CAS 3947-65-7.

Примесь С (неомицин С): 4-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопирано-зил)-β-D-рибофуранозил]-2-дезокси-D-стрептамин, CAS 66-86-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный**,** для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Раствор после колонки | натрия гидроксида раствор насыщенный, свободный от карбонатов—вода 1:25 (дегазированный); |
| Подача раствора после колонки | беспульсирующая со скоростью 0,6 мл/мин посредством смешивающей петли объемом 375 мкл; |
| Детектор | пульс-амперометрический с золотым индикаторным электродом, хлорсеребряным электродом сравнения и стальным вспомогательными электродом, представляющим собой корпус электрохимической ячейки; потенциалы: 0,00 В – детектирование, + 0,80 В – окисление, – 0,60 В – восстановление; продолжительность импульса – в соответствии с используемым инструментом; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика неомицина В. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца фрамицетина сульфата, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Неомицин В – 1 (около 14 мин); примесь А – около 0,4­­; примесь С – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и неомицина В должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

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

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

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

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

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику неомицина В, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок;

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок;

-*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси С должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙0,025}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙0,667∙1}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙2,668},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фрамицетина сульфата в препарате, мг/мл. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙0,03∙614,64}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙974,96}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,3∙614,64}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙974,96},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси С на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца неомицина С гексаацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание неомицина С гексаацетата в стандартном образце неомицина С гексаацетата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фрамицетина сульфата в препарате, мг/мл; |
|  | *974,96* | **–** | молекулярная масса неомицина С гексаацетата; |
|  | *614,64* | **–** | молекулярная масса неомицина С. |

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙0,945}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,4725}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика фрамицетина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца фрамицетина сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание фрамицетина сульфата в стандартном образце фрамицетина сульфата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество фрамицетина сульфата в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 1,5 %;

- примесь С – не более 3,0 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей (кроме примесей А и С) – не более 3,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,5 %.

**Выход содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Аэрозоли и спреи».

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

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

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

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