МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амикацина сульфат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Амикицн, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Amikacini sulfatis solutio pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амикацина сульфат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амикацина C22H43N5O13.

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

Подлинность

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

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 3,5 до 5,5 (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 амикацин и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,7 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды, доводят рН раствора калия гидроксида раствором 10 % до 6,5±0,1. Переносят количественно полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 300:700.

*Дериватизирующий раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл пикрилсульфокислоты раствора 5 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 250 мг амикацина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца амикацина.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 50 мг стандартного образца амикацина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца амикацина и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 1 мг стандартного образца канамицина моносульфата и 1 мг стандартного образца амикацина в 1 мл воды.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Дериватизация.* В пробирки с притертыми пробками помещают по 0,2 мл каждого из полученных растворов, прибавляют по 3,2 мл пиридина и 2,0 мл дериватизирующего реагента. Плотно закрывают пробками, перемешивают в течение 30 сек и нагревают на водяной бане при 75 °С в течение 120 мин. После охлаждения до комнатной температуры, прибавляют по 2,0 мл уксусной кислоты ледяной, плотно закрывают пробками и перемешивают в течение 30 сек. Растворы используют в течение 24 ч.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 340 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания амикацина. |

Хроматографируют подвергшиеся дериватизации раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор стандартного образца амикацина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Амикацин – 1 (около 10 мин); примесь канамицин – около 2,9.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы  *разрешение* (*RS*) между пиками амикацина и примеси канамицина, должно быть не менее 15.

На хроматограмме раствора стандартного образца амикацина  *относительное стандартное отклонение* площади пика амикацина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) амикацина должен быть не более 2,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амикацина должно быть не более 2,5 % (6 определений)

–*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амикацина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

**–** площадь пика любой примеси не должна превышать 1,5-кратнуюплощадь пика амикацина на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,5 %);

**–**суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 3- кратную площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 3 % ).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,1 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1,0 мг амикацина в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % для инъекций на мышь, внутривенно.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,33 ЕЭ на 1 мг амикацина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Содержание амикацина C22H43N5O13 в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

**Хранение**. В защищенном от света месте.