МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амикацина сульфат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Амикацин, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Amikacini sulfatis lyophilisatum pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит амикацина сульфата C22H43N5O13·2H2SO4 в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества амикацина C22H43N5O13.

**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 амикацина на хроматограмме раствора стандартного образца амикацина (раздел «Количественное определение»).

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

**Прозрачность раствора.** 25 % раствор препарата в воде, 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 Y4 или BY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 5,5 (1 % раствор препарата, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Время растворения.** В соответствии с 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.

**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»).

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 75 мг амикацина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* К 2,0 мл испытуемого раствора прибавляют 50 мкл натрия гидроксида раствора 10 М. Полученный раствор термостатируют 2 ч при температуре 75 °С и охлаждают до комнатной температуры.

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

*Дериватизация.* В пробирки с притёртыми пробками помещают по 0,2 мл каждого из полученных растворов, прибавляют по 3,2 мл пиридина и 2,0 мл раствора для дериватизации. Плотно закрывают пробками, перемешивают в течение 30 с и нагревают на водяной бане в течение 45 мин при температуре 75±1 °C. После охлаждения до комнатной температуры, прибавляют по 2,0 мл уксусной кислоты ледяной, плотно закрывают пробками и перемешивают в течение 30 с. 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 | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 340 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками амикацина и первой примеси, элюируемой после пика амикацина, должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) амикацина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амикацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

–*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амикацина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 37 мг амикацина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца амикацина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 37 мг (точная навеска) стандартного образца амикацина или около 50 мг стандартного образца амикацина сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца амикацина подвергают дериватизации и хроматографируют.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца амикацина:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) амикацина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика амикацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

–*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амикацина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание амикацина C22H43N5O13 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика амикацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика амикацина на хроматограмме раствора стандартного образца амикацина; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца амикацина, мг; |
|  | *P* | – | содержание амикацина в стандартном образце амикацина или амикацина сульфата, %; |
|  | *G* | – | средняя масса, содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество амикацина в одном флаконе, мг. |

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