**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тобрамицина сульфат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Тобрамицин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Tobramycini sulfatis solutio pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит тобрамицина сульфат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тобрамицина C35H51N9O8.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тобрамицина на хроматограмме раствора стандартного образца тобрамицина (Б) (раздел «Количественное определение»).

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 или GY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,5 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 проводится методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота концентрированная—ацетонитрил—вода 0,8:50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота концентрированная—вода—ацетонитрил 0,8:250:750.

*Раствор фтординитробензола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 г фтординитробензола, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор трис(гидроксиметил)аминометана.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,75 г трис(гидроксиметил)аминометана, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки. Срок годности раствора 4 ч.

 *Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 0,12 г тобрамицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца тобрамицина (А).* Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца тобрамицина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1,0 мл серной кислоты раствора 0,5 М, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца тобрамицина (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца тобрамицина (А) и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца тобрамицина (В).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тобрамицина (Б) и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Нагревают 5 мл раствора стандартного образца тобрамицина (А) при температуре 100 °С в течение 9 ч, охлаждают до комнатной температуры, переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Дериватизация растворов.* В отдельные мерные колбы вместимостью 25 млпомещают по 2,0 мл испытуемого раствора, раствора стандартного образца тобрамицина (Б), раствора стандартного образца тобрамицина (В), раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствора для проверки чувствительности хроматографической системы, прибавляют по 5,0 мл раствора фтординитробензола, по 5,0 мл раствора трис(гидроксиметил)аминометана, перемешивают, герметично закрывают, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 50 мин, вынимают из водяной бани, оставляют на 10 мин, прибавляют ацетонитрил, почти доводя объем растворов до метки, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём растворов ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь А (канамицин В): *O*-3-амино-3-дезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→6)-*O*-[2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамин, CAS 4696-76-8.

Примесь В (небрамин): *O*-[2,6-диамино-2,3,6-тридезокси-α-D-*рибо*-гексопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамин, CAS CAS 34051-04-2.

Примесь С (неамин): *O*-[2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамин, CAS 3947-65-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 365 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 14 | 79 → 66 | 21 → 34 |
| 14 – 25 | 66 → 30 | 34 → 70 |
| 25 – 35 | 30 | 70 |
| 35 – 40 | 30 → 20 | 70 → 80 |
| 40 – 50 | 20 → 5 | 80 → 95 |
| 50 – 52 | 5 → 79 | 95 → 21 |
| 52 – 60 | 79 | 21 |

Хроматографируют дериватизированные растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Тобрамицин – 1; примесь С – около 0,85; примесь В – около 0,93; примесь А – около 0,95.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси А и тобрамицина должно быть не менее 1,0;

– *разрешение (RS)* между пиками тобрамицина и примеси с относительным временем удерживания около 1,06 должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца тобрамицина (В) *относительное стандартное отклонение* площади пика тобрамицина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь С – 0,802; примесь В – 0,867; примесь А – 0,622.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙20∙5∙1}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙5∙50∙20∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙50}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика тобрамицина на хроматограмме раствора стандартного образца тобрамицина (В); |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца тобрамицина, мг; |
|  |  | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание тобрамицина в стандартном образце тобрамицина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тобрамицина в препарате, мг/мл.  |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь - не более 1,0 %;

– сумма примесей - не более 3,0 %.

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

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 2,0 ЕЭ на 1 мг тобрамицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Для проведения испытания препарат разводят натрия хлорида раствором 0,9 % до получения концентрации тобрамицина 1 мг/мл. Тест-доза – 0,5 мл на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 часов.

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют дериватизированные раствор стандартного образца тобрамицина (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца тобрамицина (Б):

– *фактор асимметрии* пика *(AS)* тобрамицина должен быть не более 1,8;

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика тобрамицина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание тобрамицина C35H51N9O8 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙20∙5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L∙5∙50∙20}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2}{S\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика тобрамицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика тобрамицина на хроматограмме раствора стандартного образца тобрамицина (Б); |
|  | *a0* | **–** | навеска тобрамицина, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание тобрамицина в стандартном образце тобрамицина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество тобрамицина в препарате, мг/мл. |

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