**Канамицина сульфат кислый, ФС**

**порошок для приготовления**

**раствора для внутривенного и**

**внутримышечного введения Взамен ФС 42-1780-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат канамицина сульфат кислый, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества канамицина C18H36N4O11 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый порошок.

Подлинность

*1. Тонкослойная хроматография*.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7,0 г калия дигидрофосфата, растворяют в 70 мл воды, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. Навеску растёртого порошка, соответствующую около 10,0 мг канамицина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 6 мл воды, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10,0 мг стандартного образца канамицина моносульфата, растворяют в 6 мл воды, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца неомицина сульфата, 10 мг стандартного образца канамицина моносульфата и 10 мг стандартного образца стрептомицина сульфата, растворяют в 6 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для детектирования*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 г нингидрина, растворяют в 60 мл спирта 96 %, прибавляют 10 мл раствора уксусной кислоты ледяной, перемешивают, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения и раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для детектирования, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 150 оС в течение 10 мин. После остывания пластинку просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны наблюдаться три чётко разделённых зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

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

**Прозрачность раствора**. 25 % раствор препарата в воде для инъекций, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,5 до 7,5 (1 % раствор препарата в воде, свободной от углекислого газа, ОФС «Ионометрия, метод 3»).

Канамицин В. Определение проводят методом ТСХ в условиях испытания «Подлинность».

*Подвижная фаза*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 7,0 г калия дигидрофосфата, растворяют в 70 мл воды, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. Навеску растертого порошка, соответствующую около 84 мг канамицина, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мг стандартного образца канамицина В сульфата, растворяют в воде, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Смешивают 5,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора сравнения.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения, доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 4 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения, раствора для проверки пригодности хроматографической системы, раствора для проверки чувствительности хроматографической системы. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 10 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для опрыскивания, нагревают в сушильном шкафу при температуре 110 оС в течение 15 мин. После остывания пластинку просматривают при дневном свете.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны наблюдаться две четко разделенных зоны адсорбции, а на хроматограмме раствора для определения чувствительности хроматографической системы должна обнаруживаться четкая зона адсорбции, соответствующая канамицину В сульфату.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции, соответствующая канамицину В сульфату, по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %).

Сульфаты. От 23,0 до 26,0 % в пересчёте на сухое вещество. Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску препарата, содержащую около 0,134 г канамицина, растворяют в 100 мл воды при тщательном перемешивании, рН полученного раствора доводят потенциометрически концентрированным раствором аммиака до 11. К полученному раствору прибавляют 10 мл 0,1 М раствора хлорида бария и 0,5 мл 0,5 % раствора фталеинового пурпурного. Избыток хлорида бария титруют 0,1 М раствором эдетата натрия до начала изменения окраски, прибавляют 50 мл спирта 96 % и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-голубого окрашивания раствора.

1 мл 0,1 М раствора бария хлорида соответствует 9,606 мг сульфат-ионов.

Сульфатная зола. Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) препарата.

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 5,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) препарата сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60 °С и остаточном давлении не превышающем 0,67 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг канамицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор препарата c концентрацией канамицина 100 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 100 раз.

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1,8 мг канамицина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Испытание на депрессорные вещества**. Препарат не должен обладать депрессорным действием (ОФС «Испытание на депрессорные вещества»). Тест-доза – 10 мг канамицина в 1 мл воды для инъекций на 1 кг массы животного.

**Количественное определение.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар». В качестве стандарта используют стандартный образец канамицина моносульфата.

**Содержание канамицина.** От 90,0 до 110,0 % канамицина от заявленного количества.

Содержание канамицина в одном флаконе в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *a* | **–** | масса содержимого флакона, г; |
|  | *B* | **–** | активность канамицина в пересчёте на сухое вещество, мкг/мг; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество канамицина в одном флаконе, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.