|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фосфомицина трометамол** |  | **ФС** |
| **Фосфомицин** |  |  |
| **Fosfomycini trometamolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [(2*R*,3*S*)-3-Метилоксиран-2-ил]фосфоновая кислота—2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (1/1) |
|  |
| C3H7O4P·C4H11NO3 | М. м. 259,19 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % фосфомицина трометамола C3H7O4P·C4H11NO3 в перёсчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца фосфомицина трометамола.

*2.*ВЭЖХ. Время удерживания пика фосфомицина на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фосфомицина на хроматограмме раствора стандартного образца фосфомицина трометамола (раздел «Количественное определение»).

*3.*ВЭЖХ. Время удерживания пиков трометамола на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков трометамола на хроматограмме раствора стандартного образца фосфомицина трометамола (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От -13,5 до -12,5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (5 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Поляриметрия»). Определение проводят при длине волны 365 нм, используя ртутную лампу.

**рН.** От 3,5 до 5,5 (раствор, полученный в испытании «Удельное вращение», ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10,89 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 0,6 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,3 г субстанции, смачивают 60 мкл воды и выдерживают в термостате при температуре 60 °С в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры, содержимое колбы растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,6 г субстанции, растворяют в полученном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки (раствор содержит примеси A, B, C и D).

Примечание.

Примесь А: (2,3-дигидроксипропил)фосфоновая кислота, CAS 84954-80-3;

Примесь В: [2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]фосфоновая кислота, CAS 1262243-11-7;

Примесь С: [2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]фосфат, CAS 23001-39-0;

Примесь D: {2-[({2-[2-амино-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси]-1-гидроксипропил}(гидрокси)фосфорил)окси]-1-гидроксипропил}фосфоновая кислота, CAS 1262243-12-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура детектора | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика фосфомицина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Фосфомицин – 1 (около 9 мин); трометамол (2 пика) – около 0,3; примесь В – около 0,48; примесь С – около 0,54; примесь А – около 0,88; примесь D – около1,27.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и фосфомицина должно быть не менее 1,5;

– *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между высотой пика примеси С и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси B и примеси С должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей А и В не должны превышать площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков каждой из примесей С и D не должны более чем в 0,33 раза превышать площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 0,33 раза превышать площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 1,67 раза превышать площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики трометамола и пики, площадь которых составляет менее 0,17 площади пика фосфомицина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

## Фосфаты. Не более 0,05 % (ОФС «Фосфаты»). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в 3 мл азотной кислоты разведённой 12,5 % и доводят объём раствора водой до метки. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл воды, 5,0 мл молибденованадиевого реактива и перемешивают. Окраска полученного раствора по интенсивности не должна превышать окраску эталонного раствора, приготовленного одновременно таким же образом с использованием 5,0 мл стандартного раствора 5 мкг/мл фосфат-иона (ОФС «Фосфаты»).

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 % («Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл воды.

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

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

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

*Раствор стандартного образца фосфомицина трометамола.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 0,6 г (точная навеска) стандартного образца фосфомицина трометамола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца фосфомицина трометамола.

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

Содержание фосфомицина трометамола C3H7O4P·C4H11NO3 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фосфомицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фосфомицина на хроматограмме раствора стандартного образца фосфомицина трометамола; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца фосфомицина трометамола, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание фосфомицина трометамола в стандартном образце фосфомицина трометамола, %. |

**Хранение.** В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.