**Капреомицина сульфат ФС**

**Капреомицин**

**Capreomycini sulfas Вводится впервые**

(3*S*)-3,6-Диамино-*N*-{[(2*S*,5*S*,11*S*,15*S*,*Z*)-15-амино-11-[(4*R*)-2-амино-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-ил]-2-(гидроксиметил)-8-[(карбамоиламино)метилиден]-3,6,9,12,16-пентаоксо-1,4,7,10,13-пентаазациклогексадекан-5-ил]метил}гексанамида сульфат (1:2) (R=OH, Капреомицин IA) и (3*S*)-3,6-диамино-*N*-{[(2*S*,5*S*,11*S*,15*S*,*Z*)-15-амино-11-[(4*R*)-2-амино-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-ил]-8-[(карбамоиламино)метилиден]-2-метил-3,6,9,12,16-пентаоксо-1,4,7,10,13-пентаазациклогексадекан-5-ил]метил}гексанамида сульфат (1:2) (R=OH, Капреомицин IB)



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| R=OH | C25H44N14O8·2H2SO4 | М.м. 864,9 |
| R=H | C25H44N14O7·2H2SO4 | М.м. 848,9 | |  |

Cодержит не менее 700 мкг и не более 1050 мкг капреомицина C25H44N14O8 на 1 мг субстанции в пересчёте на сухое вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96% и хлороформе.

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,004 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в области длин волн от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при 268 нм, оптическая плотность около 1,2.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,004 % раствора субстанции в натрия гидроксида растворе 0,1 М в области длин волн от 230 нм до 350 нм должен иметь максимум при 287 нм, оптическая плотность около 0,8.

*3. ВЭЖХ.* Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков капреомицина на хроматограмме раствора стандартного образца капреомицина сульфата (раздел «Капреомицин I»).

*4. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 4,5 до 7,5 (3 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Капреомицин I.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Аммония гидросульфата раствор 0,04 %.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,4 г аммония гидросульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—аммония гидросульфата раствор 0,04 % 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца капреомицина сульфата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца капреомицина сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания капреомицина IВ. |

Хроматографируют раствор стандартного образца капреомицина сульфата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Капреомицин IА – 1 (около 8 мин); капреомицина IВ – около 1,12.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца капреомицина сульфата:

– *разрешение* (*RS*) между пиками капреомицина IА и капреомицина IВ должно быть не менее 1,5;

– *фактор асимметрии* *пиков* (*AS*) капреомицина IА и капреомицина IВ должен быть не более 3,5;

–*относительное стандартное отклонение* площадей пиков капреомицина IА и капреомицина IВ должно быть не более 2,0 % (6 определений).

*Допустимое содержание*. Содержание капреомицина I в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют как сумму капреомицина IА и капреомицина IВ согласно методу нормирования по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | SIA | − | площадь пика капреомицина IА на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | SIB | − | площадь пика капреомицина IВ на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | ∑Si | − | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

Капреомицина I должно быть не менее 90,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 10,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 100-105 °С и остаточном давлении не более 0,7 кПа.

**Сульфатная зола.** Не более 3,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,003 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции. Для приготовления эталонного раствора к 3 мл стандартного раствора свинец-иона 10 мкг/мл прибавляют 7 мл воды.

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

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1,5 мг капреомицина в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг капреомицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят микробиологическим методом диффузии в агар (ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар»).

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

\*Приводится для информации.