МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Натамицин ФС**

**Натамицин**

**Natamycinum Вводится впервые**

(1*R*,3*S*,5*R*,7*R*,8*E*,12*R*,14*E*,16*E*,18*E*,20*E*,22*R*,24*S*,25*R*,26*S*)-22-[(3-Амино-3,6-дидезокси-β-D-маннопиранозил)окси]-1,3,26-тригидрокси-12-метил-10-оксо-6,11,28-триоксатрицикло[22.3.1.05,7]октакоза-8,14,16,18,20-пентаен-25-карбоновая кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C33H47NO13 | М. м. 665,7 |

Cодержит не менее 90,0 % и не более 102,0 % натамицина C33H47NO13 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** От белогодо белого с жёлтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость**. Мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика натамицина на хроматограмме раствора стандартного образца натамицина (раздел «Родственные примеси»).

*2.Спектрофотометрия* (ОФС«Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца в области от 280 до 380 нм должны иметь максимумы, минимумы при одних и тех же длинах волн.

*Растворитель.* Уксусная кислота ледяная**—**метанол 1:1000.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 50,0 мг (точная навеска) субстанции, добавляют 5 мл воды. Добавляют 100 мл растворителя, встряхивают в темноте до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимость 100 мл помещают 2 мл полученного раствора, доводят объём растворителем до метки.

рН. От 5,0 до 7,5 (1 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытуемый раствор, Раствор стандартного образца натамицина, раствор сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности защищают от света и используют свежее приготовленными.

*Растворитель.* Метанол—хлористоводородная кислота раствор 0,1 М, 99:1

*Подвижная фаза (ПФ).* В коническую колбу вместимостью 1 л помещают 3,0 г (точная навеска) аммония ацетата и 1,0 г (точная навеска) аммония хлорида, растворяют в 760 мл воды. Добавляют 5,0 мл тетрагидрафурана и 240 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг (точная навеска) субстанции, добавляют 5,0 мл тетрагидрофурана, встряхивают в течение 10 минут. Добавляют 60,0 мл метанола, встряхивают в течение 10 минут, добавляют 25,0 мл воды. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца натамицина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца натамицина, добавляют 5,0 мл тетрагидрофурана, встряхивают в течение 10 минут. Добавляют 60,0 мл метанола, встряхивают в течение 10 минут, добавляют 25,0 мл воды. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, добавляют 100 мл растворителя, выдерживают в течение 2 часов.

*Раствор для проверки чувствительности*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора до метки водой.

Примечание.

Примесь (Метиловый эфир натамицина):

Метил[(1*R*,3*S*,5*R*,7*R*,8*E*,12*R*,14*E*,16*E*,18*E*,20*E*,22*R*,24*S*,25*R*,26*S*)-22-[(3-амино-3,6-дидезокси-β-D-маннопиранозил)окси]-1,3,26-тригидрокси-12-метил-10-оксо-6,11,28-триоксатрицикло[22.3.1.05,7]октакоза-8,14,16,18,20-пентаен-25-карбонат], CAS PubChem 9939746.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка  | 3,9 × 20 мм |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 3,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 303 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматогрофирования | 2-кратное от времени удерживания основного вещества |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца натамицина, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности.

*Относительное время удерживания соединений.* Натанамицин-1 (около 14 мин.), метиловый эфир натамицина- 1,3

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

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

***–****эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику натамицина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

 *– разрешение (R)* между пиками натамицина и метилового эфира должно быть не менее 2,5;

***–****фактор ассиметрии пика* (*AS*) натамицина должен быть не более 1,3.

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

Содержание любой единичной примеси в субстанции натамицин в процентах (*Х*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме испытуемого раствора (менее 0,05%)

Метилового эфира натамицина- не более 2,0%, любой единичной неидентифицированной примеси - быть не более 0,5%, суммы неидентифицированных примесей – не более 2,0 %.

**Вода.** От 6,0 % до 9,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

 Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии 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.

Содержание натамицина C33H47NO13 в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

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

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