**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Олеандомицина фосфат**  |  | **ФС** |
| **Олеандомицин** |  |  |
| ***Oleandomycini phosphas*** |  | **Взамен ФС 42-26-98** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (3*R*,5*R*,6*S*,7*R*,8*R*,11*R*,12*S*,13*R*,14*S*,15*S*)-6-Гидрокси-12-[(2,6-дидезокси-3-*O*-метил-α-L-*арабино*-гексопиранозил)окси]-5,7,8,11,13,15-гексаметил-14-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1,9-диоксаспиро[2.13]гексадекан-4,10-диона фосфат (1:1) |
|  |
| C35H61NO12·H3PO4 | М.м. 785, 9  |

Субстанцию получают методом микробиологического синтеза с использованием штаммов *Streptomyces antibioticus* или других родственных микроорганизмов.

Cодержит не менее 775 ЕД (мкг) олеандомицина C35H61NO12 на 1 мг субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в хлороформе.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 700 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца олеандомицина фосфата.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, прибавляют 25 мл натрия гидроксида раствора 0,5 М, встряхивают, выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения.* Вода.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 нм до 300 нм должен иметь максимум при 241 нм.

*3.* *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—уксусная кислота ледяная—бутанол 20:20:60.

*Реактив для детектирования.* Серная кислота концентрированная—метанол 2:98.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца олеандомицина фосфата.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,25 г стандартного образца олеандомицина фосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца олеандомицина фосфата (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 15-30 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет всю длину пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, обрабатывают реактивом для детектирования, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 20 мин и просматривают в дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца олеандомицина фосфата.

*4. Качественная реакция.* Раствор 0,125 г субстанции в 5 мл воды давать характерную реакцию Б на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От -55,0 до -45,0 в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Опалесценцияраствора субстанции 2 % не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 6,0 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы, содержащие олеандомицина фосфат, используют сразу после приготовления или хранят при температуре 2-8 °С не более 2 ч.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 7,0±0,1 калия гидроксида раствором 5 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика олеандомицина.  |

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Олеандомицин – 1 (около 12 мин).

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* пика олеандомицина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика олеандомицина должно быть не более 5 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙100}{S\_{0}∙20}=\frac{S\_{1}∙5}{S\_{0}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика олеандомицина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь − не более 5,0 %;

- сумма примесей − не более 6,0 %.

Не учитывают пики с относительным временем удерживания от 0,5 до 1,7 и пики примесей, содержание каждой из которых менее 0,025 %.

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 30 мг (точная навеска) субстанции.

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

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

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

**Хранение.** В сухом месте при температуре не выше 20 °С.

\*Приводится для информации.