**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фрамицетина сульфат** |  | **ФС** |
| **Фрамицетин** |  |  |
| **Framycetini sulfas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 4-*O*-(2,6-Диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-β-L-идопиранозил)-β-D-рибофуранозил]-2-дезокси-D-стрептамина (неомицина B) сульфат | |
|  | |
| C23H46N6O13*x*H2SO4 | М.м. 614,6 (основание) |

Фрамицетина сульфат – природный антибиотик, получаемый из культуры нескольких штаммов *Streptomyces fradiae* или *Streptomyces decaris,* или любым другим способом и представляющий собой сульфат неомицина В.

Cодержит не менее 630 МЕ/мг фрамицетина сульфата C23H46N6O13*x*H2SO4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или желтовато-белый порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**

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

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

**Удельное вращение.** От +52,5 до +55,5 в пересчете на сухое вещество (10 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**pH.** От 6,0 до 7,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 20 мл трифторуксусной кислоты, 6 мл натрия гидроксида раствора насыщенного, свободного от карбонатов, 500 мл воды, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фрамицетина сульфата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца фрамицетина сульфата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца фрамицетина сульфата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,5 мг (точная навеска) стандартного образца неамина (примесь А), растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца неомицина сульфата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца фрамицетина сульфата и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А (неамин или неомицин A-LP): 4-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-2-дезокси-D-стрептамин, CAS 3947-65-7.

Примесь С (неомицин С): 4-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопирано-зил)-β-D-рибофуранозил]-2-дезокси-D-стрептамин, CAS 66-86-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Раствор после колонки | натрия гидроксида раствор насыщенный, свободный от карбонатов—вода 1:25 (дегазированный); |
| Подача раствора после колонки | беспульсирующая со скоростью 0,5 мл/мин посредством смешивающей петли объемом 375 мкл; |
| Детектор | пульс-амперометрический с золотым индикаторным электродом, хлорсеребряным электродом сравнения и стальным вспомогательными электродом, представляющим собой корпус электрохимической ячейки; потенциалы: 0,00 В – детектирование, +0,80 В – окисление, – 0,60 В – восстановление; продолжительность импульса – в соответствии с используемым инструментом; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика неомицина В. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А, раствор стандартного образца фрамицетина сульфата (Б), раствор стандартного образца фрамицетина сульфата (А) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Неомицин В – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,65; примесь С – около 0,9; примесь G – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и неомицина В должно быть не менее 2,0.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %. |

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика неомицина В на хроматограмме раствора сравнения А; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца фрамицетина сульфата, мг; |
|  | *P* | − | содержание фрамицетина сульфата в стандартном образце фрамицетина сульфата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 1,0 %;

- примесь С – не более 3,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 1,0 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 8,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 60 °С и остаточном давлении 0,7 кПа в течение 3 ч.

**Сульфаты.** От 27,0 до 31,0 % в пересчёте на сухое вещество.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды и доводят рН раствора аммиака раствором концентрированным 25 % до 11,0±0,1. К полученному раствору прибавляют 10,0 мл 0,1 М раствора бария хлорида и около 0,5 мг фталеинового пурпурного. Титруют 0,1 М раствором натрия эдетата, прибавляя 50 мл спирта 96 % при начале изменения окраски, до исчезновения фиолетово-синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

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

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

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

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

\*Приводится для информации.