**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **КАНАМИЦИНА СУЛЬФАТ КИСЛЫЙ** |
| *Kanamycini sulfas acidus* |
| Kanamycin acid sulfate |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Канамицина сульфат кислый является одной из форм канамицина сульфата, которую получают путём прибавления серной кислоты к раствору канамицина моносульфата с последующим высушиванием подходящим методом.

Продукт ферментации.

*Содержание:* не менее 670 МЕ/мг в пересчёте на сухую субстанцию.

ПРОИЗВОДСТВО

Производится с помощью методов, направленных на исключение или минимизацию содержания веществ, понижающих кровяное давление.

СВОЙСТВА

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

Гигроскопичен.

***Растворимость*.** Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле 96 % и ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*Испытуемый раствор*. 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды*.

*Раствор сравнения (а)*. 10 мг фармакопейного стандартного образца *канамицина моносульфата* растворяют в 10 мл *воды*.

*Раствор сравнения (б)*. 10 мг фармакопейного стандартного образца *канамицина моносульфата*, 10 мг фармакопейного стандартного образца *неомицина сульфата* и 10 мг фармакопейного стандартного образца *стрептомицина сульфата* для идентификации растворяют в 10 мл *воды*.

*Условия хроматографирования:*

- *ТСХ пластинка:* 0,3 г *карбомера* смешивают с 240 мл *воды* и выдерживают с умеренным перемешиванием в течение 1 ч; доводят значение pH до 7 постепенным прибавлением при постоянном перемешивании *натрия гидроксида раствора 8,5 %*; прибавляют 30 г *силикагеля H*, перемешивают и наносят на пластинку толщиной слоя 0,75 мм;

- *подготовка ТСХ пластинок:* пластинку выдерживают при температуре 110 °С в течение 1 ч, охлаждают и немедленно используют;

- *подвижная фаза: калия дигидрофосфата раствор 0,5 М*;

- *реактив для детектирования:* смешивают равные объёмы *1,3-дигидроксинафталина раствора 0,2 %* и раствора 460 г/л *серной кислоты концентрированной*.

- *наносимый объём пробы:* 10 мкл;

- *пробег фронта подвижной фазы:* не менее 12 см;

- *высушивание:* в потоке тёплого воздуха;

- *детектирование:* опрыскивание раствором для детектирования и нагревание при температуре 150 °С в течение 7,5 ± 2,5 мин, просматривание в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (б)):

- должны обнаруживаться 3 чётко разделённые зоны адсорбции.

*Требование*: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться основная зона адсорбции на уровне основной зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения (а), соответствующая ей по окраске и величине.

Б. **Температура плавления производного** *(ОФС «Температура плавления»)*. 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды* и прибавляют 10 мл *пикриновой кислоты раствора 1 %*. При необходимости инициируют кристаллизацию трением стеклянной палочкой стенки пробирки и выдерживают до формирования кристаллов. Собирают кристаллы, промывают их 20 мл *воды*, фильтруют и высушивают при температуре 100 °С. Полученные кристаллы должны плавиться при температуре около 235 °С с разложением.

В*.*50 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл *воды*, прибавляют 1 мл *нингидрина раствора 1 %* и нагревают несколько минут на водяной бане; должно появиться фиолетовое окрашивание.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,20 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида*, и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

**рН раствора** *(ОФС «Ионометрия», метод 3)*. От 5,5 до 7,5. Определение проводят с использованием раствора S.

**Удельное оптическое вращение** *(ОФС «Оптическое вращение»)*. От +103 до +115 в пересчёте на сухую субстанцию. Определение проводят с использованием раствора S.

**Канамицин В.** Не более 4,0 %. Испытание проводят методом ТСХ в условиях испытания «Идентификация А. Тонкослойная хроматография», со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. 0,11 г испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл.

*Раствор сравнения.* 4 мг фармакопейного стандартного образца *канамицина B сульфата* (*O*-3-амино-3-дезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→6)-*O*-[2,6-диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамина сульфат (1:1) [29701-07-3]) растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *наносимый объём пробы:* 4 мкл;

- *реактив для детектирования: нингидрина и олова(II) хлорида реактив (1)*;

- *детектирование:* опрыскивание раствором для детектирования и нагревание при температуре 110 °С в течение 15 мин.

*Требование:* зона адсорбции канамицина В на хроматограмме испытуемого раствора по интенсивности окраски не должна превышать соответствующую зону адсорбции на хроматограмме растворасравнения.

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»)*.

**Потеря в массе при высушивании** *(ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3)*. Не более 5,0 %.

1,00 г испытуемого образца высушивают в вакуумном сушильном шкафу при температуре 60 °С и давлении не более 0,67 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

**Сульфатная зола** *(ОФС «Сульфатная зола»)*. Не более 0,5 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца.

**Сульфаты.** От 23,0 % до 26,0 % в пересчёте на сухую субстанцию.

0,175 г испытуемого образца растворяют в 100 мл *воды*, доводят значение pH полученного раствора до 11 *аммиака раствором концентрированным*. К полученному раствору прибавляют 10 мл *0,1 М раствора бария хлорида* и около 0,5 мг индикатора *фталеинового пурпурного*. Избыток хлорида бария титруют *0,1 М раствором эдетата натрия* до начала изменения окраски. Прибавляют 50 мл *этанола 96 %* и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-синей окраски раствора.

1 мл *0,1 М раствора бария хлорида* соответствует 9,606 мг сульфата (SO4)–2.

**Тяжёлые металлы** *(ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3Б с использованием раствора сравнения 1)*. Не более 10 ppm.

**Микробиологическая чистота**. Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

Испытание проводят для нестерильных субстанций.

**Стерильность** *(ОФС «Стерильность»).* Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на стерильность.

Испытание проводят для стерильных субстанций.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Микробиологический метод *(ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков»)* с использованием фармакопейного стандартного образца *канамицина моносульфата*.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

Если фармацевтическая субстанция является стерильной, упаковка также должна быть стерильной и с контролем первого вскрытия.