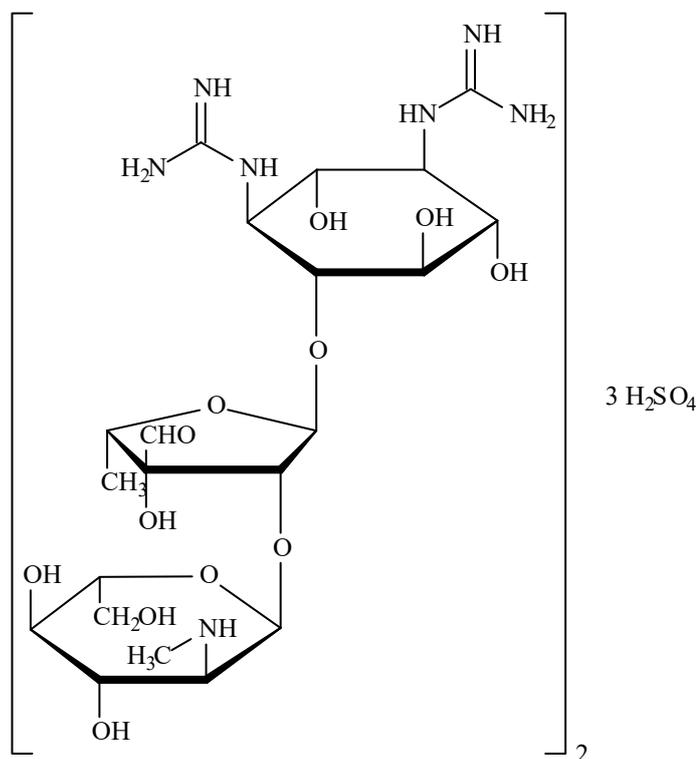


ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Стрептомицина сульфат	ФС.2.1.0037.15
Стрептомицина сульфат	Взамен ГФ X, ст. 636;
<i>Streptomycini sulfas</i>	взамен ФС 42-3726-99

N,N'-Бис(аминоиминометил)-[*O*-2-дезоксиглюкопиранозил-(1→2)-*O*-5-дезоксиглюкопиранозил-3-формил- α -*L*-ликсофуранозил-(1→4)-*D*-стрептамина сульфат (2:3)



М. м. 1457,4

Стрептомицин образуется несколькими штаммами *Streptomyces griseus*.
1 мкг химически чистого стрептомицина основания соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Содержит не менее 730 мкг/мг активного вещества в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый порошок, гигроскопичен.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

Подлинность

1. Тонкослойная хроматография

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 10 мл воды.

Раствор сравнения (А). 0,01 г стандартного образца стрептомицина сульфата растворяют в 10 мл воды.

Раствор сравнения (В). 0,01 г стандартного образца стрептомицина сульфата, 0,01 г стандартного образца канамицина моносульфата и 0,01 г стандартного образца неомицина сульфата растворяют в 10 мл воды.

Раствор нафталин-1,3-диола. 0,2 г нафталин-1,3-диола с содержанием основного вещества не менее 98 % помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте 96 %, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают.

Раствор серной кислоты. 600 мл воды помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, осторожно по стенке при постоянном перемешивании и охлаждении прибавляют 255 мл серной кислоты концентрированной, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор 1,3-дигидрокси нафталина в растворе серной кислоты.

Смешивают равные объемы раствора нафталин-1,3-диола и раствора серной кислоты.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F размером 10 см × 15 см наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения (А), раствора сравнения (В) и хроматографируют в 0,5 М растворе калия фосфата однозамещенного. Когда подвижная фаза пройдет $\frac{3}{4}$ длины

пластинки, ее вынимают из камеры, сушат в токе холодного воздуха, опрыскивают раствором нафталин-1,3-диола в растворе серной кислоты и выдерживают при температуре 150 °С в течение 5 – 10 мин.

Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора должно находиться на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения (А).

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (В) четко обнаруживаются 3 пятна.

2. *Качественная реакция.* 8 мг субстанции растворяют в 4 мл воды, прибавляют 1 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Нагревают на водяной бане в течение 4 мин. Полученный раствор нейтрализуют 2 М раствором хлористоводородной кислоты и прибавляют 0,1 мл 1 % раствора железа(III) хлорида; раствор должен окраситься в фиолетовый цвет.

3. *Качественная реакция.* 0,1 г субстанции растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1 мл 0,1 % раствора α-нафтола и 2 мл 1,5 % раствора натрия гипохлорита; наблюдается красное окрашивание.

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

рН. От 4,5 до 7,0 (25 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Стрептомицин В. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Испытуемый раствор. Около 0,2 г субстанции помещают в колбу для перегонки вместимостью 50 мл, растворяют при энергичном перемешивании в 5 мл свежеприготовленной смеси 3 объемов серной кислоты концентрированной и 97 объемов метанола. Содержимое колбы кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, промывают холодильник 10 мл метанола, собирая смывы в колбу с раствором, и доводят объём полученного раствора метанолом до 20 мл.

Стандартный раствор. Около 0,036 г маннозы помещают в колбу для перегонки вместимостью 50 мл, растворяют при энергичном перемешивании в 5 мл свежеприготовленной смеси 3 объемов серной кислоты

концентрированной и 97 объемов метанола. Содержимое колбы кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают, промывают холодильник 10 мл метанола, переносят количественно полученный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем метанолом до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Полученный раствор содержит эквивалент 0,03 % раствора стрептомицина В (1 мг *D*-маннозы соответствует 4,13 мг стрептомицина В).

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.
Смешивают по 1 мл испытуемого и стандартного растворов.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F наносят по 10 мкл испытуемого и стандартного растворов и раствора для проверки пригодности хроматографической системы, хроматографируют восходящим способом в смеси растворителей уксусная кислота ледяная – метанол – толуол (1:1:2), предварительно насыщая камеру парами растворителей в течение не менее 12 ч.

Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают свежеприготовленной смесью равных объемов 0,2 % раствора нафталина-1,3-диола в спирте 96 % и 20 % раствора серной кислоты. Пластинку выдерживают при температуре 110 °С в течение 5 мин.

Пятно, соответствующее стрептомицину В на хроматограмме испытуемого раствора, не должно по величине и интенсивности окраски превышать пятно, полученное на хроматограмме стандартного раствора (не более 3 %).

Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы видны 2 чётко разделённых пятна.

Потеря в массе при высушивании. Не более 5,0 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60 °С и остаточном давлении, не превышающем 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

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

Сульфаты. От 18,0 до 21,5 % в пересчете на сухое вещество.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды при тщательном перемешивании, рН полученного раствора доводят до 11 (потенциометрически) 13,5 М раствором аммиака. К полученному раствору прибавляют 10 мл 0,1 М раствора бария хлорида и около 0,5 мг индикатора фталеинового пурпурного. Избыток 0,1 М раствора бария хлорида титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до начала изменения окраски, прибавляют 50 мл спирта 96 % и продолжают титрование до исчезновения фиолетово-голубого окрашивания раствора.

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

Колориметрический тест. 1,5 % раствор железа(III) хлорида в 0,5 М растворе серной кислоты. 15 г железа(III) хлорида растворяют в 250 мл 0,5 М раствора серной кислоты, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. Субстанцию сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60 °С и остаточном давлении, не превышающем 0,7 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч. 0,1 г высушенной субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца. 0,1 г стандартного образца стрептомицина сульфата, высушенного, как указано для испытуемого раствора, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. К 5 мл воды прибавляют 5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин. Затем колбу помещают на 5 мин в баню со льдом, прибавляют 3 мл 1,5 % раствора железа(III) хлорида в 0,5 М растворе серной кислоты, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

По 5 мл испытуемого и стандартного растворов помещают в мерные колбы вместимостью 25 мл. В каждую колбу прибавляют по 5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин. Затем колбу помещают на 5 мин в баню со льдом, прибавляют 3 мл 1,5 % раствора железа(III) хлорида в 0,5 М растворе серной кислоты, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов в кювете с толщиной слоя 10 мм в максимуме поглощения при длине волны 525 нм относительно раствора сравнения.

Величина оптической плотности испытуемого раствора должна составлять не менее 90,0 % от величины оптической плотности стандартного раствора.

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

***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»).

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

***Стерильность.** В соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

Тест-доза: 1,3 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь.
Срок наблюдения 48 ч.

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

Хранение. В плотно укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

*Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Стерильность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.