**Оксациллина натрия моногидрат ФС**

**Оксациллин**

**Oxacillinum natricum monohydricum Взамен ФС 42-2884-92**

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия, моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C19H18N3NaO5S·H2O | М.м. 441,4 |

Cодержит не менее 95 % и не более 102,0 % оксациллина натрия C19H18N3NaO5S в пересчёте на безводное вещество.

**Описание**. От белого до почти белого цвета мелкокристаллический порошок.

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

**Подлинность.** *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца оксациллина натрия моногидрата.

*2.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца оксациллина натрия моногидрата («Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность.** Раствор 0,3 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Оптическая плотность 10 % раствора субстанции в воде, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH.** От 4,5 до 7,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Удельное вращение.** От +196 ° до +221 ° (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность раствора 0,25 г субстанции в 25 мл воды при длине волны 335 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,1.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Фосфатный буферный раствор pH 5,0.* 2,7 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Доводят pH раствора до 5,0 при помощи раствора натрия гидроксида 8,5 %.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – Фосфатный буферный раствор pH 5,0 25:75.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. 5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца оксациллина натрия моногидрата.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца оксациллина натрия моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор А*. 5,0 мл раствора сравнения помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор Б*. Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси Е оксациллина натрия и около 5 мг (точная навеска) стандартного образца оксациллина натрия моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор В*. Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида, через 3 мин прибавляют ПФ и перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор Г*. Около 10 мг (точная навеска) смеси оксациллина натрия для идентификации пиков помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Примечание.*

Примесь B: (4*S*)-2-[Карбокси(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)метил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота, ChemSpider 3341946 (35033492 – (2*R*,4*S*)-2-[(*R*)-изомер);

примесь D: (4*S*)-2-[(5-Метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо) метил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота, CAS 1642559-63-4;

примесь Е: (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-6-[5-метил-3-(2-хлорфенил)-1,2-­оксазол-4-карбоксамидо]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота, CAS 61-72-3;

примесь F: (2*R*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карботионовая кислота, CAS 5053-35-0;

примесь G: (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-6-[5-метил-3-(хлорфенил)-1,2-окс­азол-4-карбоксамидо]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота, CAS 724695-30-1 (3-хлорфенил изомер);

примесь I: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота;

примесь J: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-[(2*R*,4*S*)-4-Карбокси-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-2-ил]-2-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)ацетами-до]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 20±5 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания оксациллина натрия. |

Хроматографируют испытуемый раствор, стандартные растворы А, Б, В и Г.

Для идентификации пиков примесей B и D оксациллина натрия используют хроматограмму стандартного раствора В. Для идентификации пиков примесей E, F, G, I и J оксациллина натрия используют хроматограмму стандартного раствора Г и рисунок хроматограммы, прилагаемый к смеси оксациллина натрия для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме стандартного раствора Б *разрешение* (*R*) между пиками оксациллина и примеси Е оксациллина должно быть не менее 2,5;

Хроматограмма стандартного раствора Г должна соответствовать рисунку хроматограммы, прилагаемой к смеси оксациллина натрия для идентификации пиков.

*Относительные времена удерживания соединений.*

Оксациллина натрия – 1 (около 5 мин), примесь В (изомер 1) – около 0,4, примесь В (изомер 2) – около 0,5, примесь D (два изомера) – около 0,9, примесь Е – около 1,5, примесь F – около 1,9, примесь G – около 2,1, примесь H – около 3,5, примесь I – около 3,8 и примесь J – около 5,8.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– сумма площадей пиков изомеров примеси В не должна превышать более чем в 1,5 раза площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (не более 1,5 %);

– площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (не более 1,0 %);

– площадь каждого из пиков примесей D (сумма двух изомеров), F, G, I и J не должна превышать половины площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (0,5 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать половины площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (не более 0,5 %);

– сумма площадей всех пиков примесей не должна превышать трехкратной площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (не более 3,0 %).

Не учитывают пики ввода, пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора А (менее 0,05 %).

**Вода.**От 3,5 до 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Используют около 30 мг (точная навеска) субстанции.

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

**Пирогенность.** Субстанция должна быть апирогенной (ОФС «Пирогенность»). Тест-доза: 20 мг активного вещества субстанции в 1 мл воды для инъекций на 1 кг массы кролика.

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза: 10 мг активного вещества субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 24 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,20 ЕЭ на 1 мг активного вещества субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией 10 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 4 раза.

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

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор сравнения и раствор стандартного образца оксациллина натрия моногидрата.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме стандартного образца оксациллина натрия моногидрата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) оксациллина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика оксациллина должно быть не более 3 % (6 определений).

Содержание оксациллина натрия в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на безводное вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика оксациллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика оксациллина на хроматограмме раствора стандартного образца оксациллина натрия моногидрата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца оксациллина натрия моногидрата, мг; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце оксациллина натрия моногидрата, %; |
|  | *W* | – | содержание воды в субстанции, %. |

**Хранение**. В сухом месте при температуре не выше 20 оС.