**Линезолид ФС**

**Линезолид**

**Linezolidum Вводится впервые**

*N*-{[(5*S*)-3-[4-(Морфолин-4-ил)-3-фторфенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метил}ацетамид



|  |  |
| --- | --- |
| C16H20FN3O4 | М. м. 337,35 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % линезолида C16H20FN3O4 в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом.

**Растворимость.** Умеренно растворим в метаноле и ацетоне, мало растворим в воде и спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* 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 линезолида.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца линезолида (раздел «Количественное определение).

**Удельное вращение.** От –9,0 до –14,0 в пересчете на сухое вещество (0,9 % раствор субстанции в хлороформе, ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор:* около 0,9 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл хлороформа, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора хлороформом до метки.

\*Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*0,002 М раствор аммония дигидрофосфата.* 0,23 г аммония дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А.* 0,002 М раствор аммония дигидрофосфата.

*Подвижная фаза Б*. Метанол.

*Растворитель.* Метанол – 0,002 М раствор аммония дигидрофосфата 75:25.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл метанола и обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора 0,002 М раствором аммония дигидрофосфата до метки.

*Раствор стандартного образца линезолида (А).* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца линезолида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 12,5 мл метанола и обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора 0,002 М раствором аммония дигидрофосфата до метки.

Р*аствор стандартного образца линезолида (Б).* 1,0 мл раствора стандартного образца линезолида (А) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* По 5 мг стандартных образцов примесей А, В и С линезолида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 12,5 мл метанола и обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объем раствора 0,002 М раствором аммония дигидрофосфата до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 0,1 г стандартного образца линезолида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 50 мл метанола и обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают, прибавляют 1,5 мл стандартного раствора, перемешивают и доводят объем раствора 0,002 М раствором аммония дигидрофосфата до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 5,0 мл раствора стандартного образца линезолида (Б) стандартного образца переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл, доводят объем раствора растворителем до метки.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мл метанола и доводят объем раствора 0,002 М раствором аммония дигидрофосфата до метки.

**Примечание.**

Примесь А:(5*R*)-5-(Азидометил)-3-[4-(морфолин-4-ил)-3-фторфенил]-1,3-оксазолидин-2-он, CAS 168828-84-0;

Примесь В: *N*-{[(5*S*)-3-[4-(Морфолин-4-ил)-3-фторфенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]ме­тил}этантиоамид , CAS 216868-57-4;

Примесь С: (5*S*)-5-(Аминометил)-3-[4-(морфолин-4-ил)-3-фторфенил]-1,3-оксазолидин-2-он , CAS168828-90-8.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 251 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования:*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 15 | 75 | 25 | Изократический |
| 15 – 20 | 75 → 70 | 25 → 30 | Линейный градиент |
| 20 – 50 | 70 → 35 | 30 → 65 | Линейный градиент |
| 50 – 55 | 35 | 65 | Изократический |
| 55 – 60 | 35 → 75 | 65 → 25 | Линейный градиент |
| 60 – 65 | 75 | 25 | Изократический |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, контрольный раствор, раствор стандартного образца линезолида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Линезолид – 1 (около 7 мин); примесь А – около 1,70; примесь В – около 1,66; примесь С – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика линезолида должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора стандартного образца линезолида (Б):

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) линезолида должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика линезолида должно быть не более 3,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику линезолида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей линезолида в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙ a\_{0 }∙1∙5∙100∙P}{S\_{0}∙a\_{1 }∙100∙50∙50}=\frac{S\_{1}∙ a\_{0 }∙P}{S\_{0}∙a\_{1 }∙500}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей линезолида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика линезолида на хроматограмме раствора стандартного образца линезолида (Б); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание линезолида в стандартном образце линезолида, %; |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,15 %;

- примесь В – не более 0,15 %;

- примесь С – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 % для каждой примеси;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, присутствующие на хроматограмме контрольного раствора и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,025 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,3  ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – 0,002 М раствор аммония дигидрофосфата 250: 750.

*Испытуемый раствор*. Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл метанола и обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают, и доводят объём раствора 0,002 М раствором аммония дигидрофосфата до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* 5 мл раствора стандартного образца линезолида (А) (раздел «Родственные примеси») переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм |
| Температура колонки | 50 °С |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 251 нм |
| Объём пробы | 20 мкл |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика линезолида должно быть не более 3,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику линезолида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание линезолида C16H20FN3O4 в субстанции в процентах ($X$) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙100∙50∙100}{S\_{0}∙a∙50∙50∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200}{S\_{0}∙a∙(100-W)};$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика линезолида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика линезолида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *Р* | – | содержание линезолида в стандартном образце линезолида, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.