**Оксациллин натрия, ФС**

**порошок для приготовления**

**раствора для внутривенного**

 **и внутримышечного введения Взамен ФС 42-3070-94**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат оксациллин натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества оксациллина натрия.

**Описание**. Порошок или пористая масса белого цвета. \*Гигроскопичен.

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

Подлинность

*1. Тонкослойная хроматография*.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Буферный раствор.* 1,84 г натрия дигидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 19,1 г динатрия гидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Полученные растворы смешивают до получения раствора со значением рН 7,4, определяемым потенциометрически.

*Подвижная фаза (ПФ*). Ацетон – фосфатный буферный раствор рН 7,4 15:85.

*Испытуемый раствор*. 30 мг препарата растворяют в 10 мл воды.

*Раствор стандартного образца оксациллина натрия.* 30 мг стандартного образца оксациллина натрия растворяют в 10 мл воды.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца оксациллина натрия. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100 – 105 °С в течение 10 мин, проявляют в парах йода и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца оксациллина натрия.

*2. Качественная реакция.*Препарат должен давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От +190 до +215 в пересчете на безводное вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, свободной от диоксида углерода, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. 16,7 % свежеприготовленный раствор препарата в воде, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность», не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения 6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность раствора 0,2 г субстанции в 20 мл воды при длине волны 335 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,3.

**рН.** От 5,0 до 7,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия, метод 3»). Определение проводят через 5 мин после погружения электродов в раствор.

**Йодсорбирующие примеси.** Не более 0,5 %. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 10,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу с притёртой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл ацетатного буферного раствора рН 4,6, 25,0 мл 0,005 М раствора йода, плотно закрывают, перемешивают и выдерживают в течение 20 мин в тёмном месте.

Полученный раствор титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до слабо-жёлтого окрашивания, прибавляют 0,2 мл 1 % раствора крахмала и титруют до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 10,0 мл воды вместо 10,0 мл испытуемого раствора.

Содержание йодсорбирующих примесей в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и не содержащее остаточных органических растворителе вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{(V\_{0}-V\_{1})∙K∙0,5915∙25∙100∙100}{a∙10∙(100-W)}=\frac{(V\_{0}-V\_{1})∙K∙0,5915∙25000}{a∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$V\_{0}$$ | – | объём 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный в контрольном опыте, мл; |
|  | $$V\_{1}$$ | – | объём 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в основном опыте, мл; |
|  | $$a$$ | – | навеска препарата, мг;  |
|  | $$K$$ | – | поправочный коэффициент к титру 0,01 М раствора натрия тиосульфата; |
|  | $$0,5915$$ | – | количество йодсорбирующих веществ, эквивалентное 1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в препарате, %. |

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 30 мг (точная навеска) препарата.

**Однородность массы.** В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 10 мг активного вещества в пересчёте на оксациллин С19H19N3O5S в 0,5 мл воды на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 24 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии. Растворы используют свежеприготовленными.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 90 г лимонной кислоты, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 90 мл 10 М раствора натрия гидроксида, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 90 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,93 г меди(II) сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор содержит 1 мг ионов меди в 1 мл.

*Раствор В.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 100 мл раствора А, 650 мл воды, перемешивают, прибавляют 40 мл раствора Б и доводят рН раствора до 2,20±0,05 1 М раствором натрия гидроксида или 1 М раствором хлористоводородной кислоты. Переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Исходный испытуемый раствор.* Около 40 мг (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Рабочий испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл исходного испытуемого раствора и доводят объём раствора раствором В до метки.

*Исходный раствор стандартного образца.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца оксациллина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Рабочий раствор стандартного образца.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл исходного раствора стандартного образца и доводят объём раствора раствором В до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл исходного испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью раствор В – спирт 96 % 1:4 до метки.

В одну из двух мерных колб вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл рабочего испытуемого раствора, в другую – 5,0 мл рабочего раствора стандартного образца. Обе колбы выдерживают в течение 20 мин в водном термостате при температуре 70±2 °С. Колбы охлаждают в ледяной бане до комнатной температуры и доводят объёмы растворов спиртом 96 % до метки.

Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 335 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм по сравнению с раствором сравнения.

Содержание оксациллина С19H19N3O5S в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{A\_{0}∙а\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$А\_{1}$$ | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | А0 | − | оптическая плотность стандартного раствора |
|  | $$а\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска стандартного образца оксациллина, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание оксациллина в стандартном образце оксациллина, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.

\*Приводится для информации.