**Линезолид, раствор для инфузий ФС**

**Линезолид, раствор для инфузий**

Linezolidum solutio infusio Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат линезолид, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества линезолида C16H20FN3O4.

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца линезолида в области длин волн от 220 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних длинах волн.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают объём раствора, соответствующий 4 мг линезолида и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца линезолида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 8 мг стандартного образца линезолида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном В5или BY5(ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

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

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

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,36 г калия дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,0±0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б. (ПФБ).* Метанол

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 45:55.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 8 мг линезолида, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца линезолида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца линезолида, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С линезолида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 16 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С линезолида, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца линезолида и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси С линезолида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 10 мг стандартного образца примеси А линезолида и стандартного образца примеси В линезолида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 10 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем 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 | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 ºС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 251 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 65 | 35 |
| 5 – 35  | 65 → 35 | 35 → 65 |
| 35 – 40  | 35 → 65 | 65→ 35 |
| 40 – 50  | 65 | 35 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Линезолид – 1 (около 12,5 мин.), примесь С – около 0,4; примесь В – около 1,7; примесь А – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси B и примеси A должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика линезолида и пика примеси С должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии пиков (AS)* линезолида и примеси С должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площадей пиков линезолида и пика примеси С должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам линезолида и примеси С, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,96; примесь В – 0,74.

Содержание примеси С в препарате в процентах (*Х*), вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙10∙P}{S\_{0}∙100∙100∙V\_{1}∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙1000∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S0* | – | площадь пика примеси С на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *S1* | – | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца примеси С линезолида, мг; |
|  | *V1* | – | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество линезолида в препарате, мг/мл; |
|  | $$P$$ | – | содержание примеси С в стандартном образце примеси С линезолида, %. |

Содержание каждой из примесей (кроме примеси С) в препарате в процентах (*Х*), вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙10∙P}{S\_{0}∙100∙100∙V\_{1}∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙500∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S0* | – | площадь пика линезолида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *S1* | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *V1* | – | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество линезолида в препарате, мг/мл; |
|  | $$P$$ | – | содержание линезолида в стандартном образце линезолида, %. |

*Допустимое содержание примесей*

- примесь А – не более 0,3 %;

- примесь В – не более 0,2 %;

- примесь С – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

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

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 55:45.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём препарата, соответствующий около 6 мг линезолида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца линезолида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 24 мг (точная навеска) стандартного образца линезолида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 40 ºС. |

Хроматографируют раствор стандартного образца линезолида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца линезолида:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика линезолида должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику линезолида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание линезолида C16H20FN3O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙100∙P}{S\_{0}∙100∙20∙V\_{1}∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙4∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1* | – | площадь пика линезолида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика линезолида на хроматограмме раствора стандартного образца линезолида; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество линезолида в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | – | содержание линезолида в стандартном образце линезолида, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте. Не замораживать.