**Линезолид, таблетки ФС**

**Линезолид, таблетки**

**Linezolidum tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат линезолид, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

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

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность.** *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»).

**Растворение.** В соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель*. ПФБ—ПФА 45:55.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г линезолида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 45 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком в ледяной воде в течение 10 мин, прибавляют 45 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в ледяной воде в течение 10 мин, выдерживают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Стандартный раствор*. Около 6 мг (точная навеска) стандартного образца линезолида и около 6 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С линезолида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 5 мг стандартного образца примеси А линезолида и стандартного образца примеси В линезолида, растворяют в 30 мл стандартного раствора, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора стандартным раствором до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 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 (C18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| 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 компонентов*: линезолид – 1 (около 12 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 пиков линезолида и 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:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙100∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S*0 | − | 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; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество линезолида в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси С в стандартном образце примеси С линезолида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙100∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S*0 | − | площадь пика линезолида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество линезолида в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание линезолида в стандартном образце линезолида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,3 %;

- примесь В – не более 0,3 %;

- примесь С – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %.

- сумма примесей – не более 2,0 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор А*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,23 г аммония дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—Раствор А 55:45.

*Растворитель*. Метанол—Раствор А 45:55.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,1 г линезолида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл раствора А, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин в ледяной воде, прибавляют 45 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин в ледяной воде, выдерживают до комнатной температуры и доводят объём раствора раствором А до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца линезолида.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца линезолида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 251 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца линезолида.

*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 %;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику линезолида, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙5∙50∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙3∙25∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙3∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S0* | − | площадь пика линезолида на хроматограмме раствора стандартного образца линезолида; |
|  | *S1* | − | площадь пика линезолида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание линезолида в стандартном образце линезолида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество линезолида в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.