|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фосфомицин динатрия** |  | **ФС** |
| **Фосфомицин** |  |  |
| **Fosfomycini dinatricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [(2*R*,3*S*)-3-Метилоксиран-2-ил]фосфонат динатрия | |
|  | |
| C3H5Na2O4P | М. м. 182,02 |

Фосфомицин динатрия продуцируется некоторыми штаммами *Streptomyces fradiae* или может быть получен другим способом.

Содержит не менее 95,0 % и не более 101,0 % фосфомицина динатрия C3H5Na2O4P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, практически нерастворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

**Подлинность**

*1. Качественная реакция.*

*Хлорной кислоты раствор 25 %.* К 45 мл воды прибавляют 25 мл хлорной кислоты и перемешивают.

*Натрия гидрокарбоната насыщенный раствор.* К 10,0 г натрия гидрокарбоната прибавляют 100 мл воды и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,1 г субстанции в 3 мл хлорной кислоты растворе 25 %, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора натрия перйодата, нагревают на водяной бане в течение 30 мин, охлаждают и прибавляют 50 мл воды. Полученный раствор нейтрализуют натрия гидрокарбоната насыщенным раствором и прибавляют 1 мл свежеприготовленного калия йодида раствора 40 %.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Испытуемый раствор должен быть бесцветным, раствор в контрольном опыте должен быть оранжевого или жёлто-оранжевого цвета.

*2. Качественная реакция.* К 8 мг субстанции прибавляют 2 мл воды, 1 мл хлорной кислоты и 2 мл 0,1 М раствора натрия перйодата, нагревают на водяной бане в течение 10 мин, прибавляют 1 мл аммония молибдата раствора в 15 % серной кислоте и 1 мл аминогидроксинафталинсульфоновой кислоты раствора и оставляют на 30 мин; раствор должен окраситься в синий цвет.

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

**Удельное вращение.** От -15,0 до -13,0 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»). Определение проводят при длине волны 405 нм, используя ртутную лампу.

Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 9,0 до 10,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Примесь А. Не более 1,0 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом титриметрии.

*0,005 М раствор натрия перйодата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл 0,1 М раствора натрия перйодата и доводят объём раствора водой до метки.

*0,0025 М раствор натрия арсенита.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 25 мл 0,1 М раствора натрия арсенита и доводят объём раствора водой до метки.

В колбу с притёртой пробкой помещают около 0,2 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 50 мл 0,5 М фталатного буферного раствора рН 6,4 и 5,0 мл 0,005 М раствора натрия перйодата, закрывают колбу, встряхивают и оставляют в защищенном от света месте на 90 мин. Прибавляют 10 мл свежеприготовленного калия йодида раствора 40 %, закрывают колбу и оставляют на 2 мин. Полученный раствор титруют 0,0025 М раствором натрия арсенита до слабо-жёлтой окраски, прибавляют 2 мл крахмала раствора 1 %, содержащего 0,01 % ртути(II) йодида и медленно титруют до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0025 М раствора натрия арсенита соответствует 0,25 мг примеси A C3H7Na2O5P.

Примечание

Примесь A: (2,3-дигидроксипропил)фосфоновая кислота, CAS 84954-80-3.

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции. В качестве растворителя используют смесь пиридин—этилгликоль 1:3.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % («Тяжёлые металлы», метод 2). Растворяют 0,5 г субстанции в 10 мл воды.

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

**\*Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 15 мг фосфомицина динатрия в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно в течение 30 с.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг фосфомицина динатрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

*Хлорной кислоты раствор 50 %.* К 20 мл воды прибавляют 50мл хлорной кислоты.

В колбу с притёртой пробкой помещают около 0,12 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 20 мл 0,1 М раствора натрия перйодата, прибавляют 5 мл хлорной кислоты раствора 50 %, встряхивают. Нагревают на водяной бане при температуре 37 °С в течение 105 мин, прибавляют 50 мл воды и немедленно доводят рН раствора натрия гидрокарбоната насыщенным раствором до 6,4±0,05. К полученному раствору прибавляют 10 мл калия йодида раствора 40 %, закрывают колбу и оставляют на 2 мин. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором натрия арсенита до слабо-жёлтой окраски, прибавляют 2 мл крахмала раствора 1 %, содержащего 0,01 % ртути(II) йодида и титруют до исчезновения окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия арсенита соответствует 9,1 мг фосфомицина динатрия C3H5Na2O4P.

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.