**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клоксациллин натрия моногидрат** |  | **ФС** |
| **Клоксациллин** |  |  |
| **Cloxacillinum natricum monohydricum**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-6-[5-метил-3-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-4-кар­боксамидо]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия моногидрат |
|  |
| C19H17ClN3NaO5S∙H2O | М.м. 475,9 |

Субстанция представляет собой полусинтетический антибиотик, полученный из продуктов брожения.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % клоксациллина натрия C19H17ClN3NaO5S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 клоксациллина натрия.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика клоксациллина на хроматограмме раствора стандартного образца клоксациллина натрия (раздел «Количественное определение»)

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

**Удельное вращение.** От +160 до +169 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,5 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Оптическая плотность раствора.** Оптическая плотность раствора субстанции, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,04 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН раствора.** От 5,0 до 7,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор pH 5,0 250:750.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца клоксациллина натрия.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца клоксациллина натрия, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца флуклоксациллина натрия и 5 мг стандартного образца клоксациллина натрия, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика клоксациллина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор А.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками клоксациллина (1-ый пик) и флуклоксациллина (2-ой пик) должно быть не менее 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не менее 3,0 % и не более 4,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции*.*

***N,N*-Диметиланилин.** Не более 0,002 % (ОФС «Определение *N,N*-Диметиланилина»).

**2-Этилгексановая кислота.** Не более 0,8 %. (ОФС **«**Определение
2-Этилгексановой кислоты**»**).

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

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 8 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,20 ЕЭ на 1 мг клоксациллина натрия моногидрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Хроматографируют испытуемый раствор Б и раствор стандартного образца клоксациллина натрия.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца клоксациллина натрия *относительное стандартное отклонение* площади пика клоксациллина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание клоксациллина натрия C19H17ClN3NaO5S в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество ($X$) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика клоксациллина на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика клоксациллина на хроматограмме раствора стандартного образца клоксациллина натрия; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца клоксациллина натрия, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание клоксациллина натрия в стандартном образце клоксациллина натрия, %. |

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

\*Приводится для информации.