МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Линезолид** |  | **ФС.2.1.0447** |
| **Линезолид** |  |  |
| **Linezolidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H20FN3O4 | М.м. 337,35 |
| [165800-03-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-{[(5*S*)-3-[4-(Морфолин-4-ил)-3-фторфенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]метил}ацетамид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % линезолида C16H20FN3O4в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца линезолида.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –9,0 до –14,0 в пересчёте на сухое вещество (0,9 % раствор субстанции в хлороформе, ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,9 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 70 мл хлороформа, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Раствор аммония дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,23 г аммония дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Раствор аммония дигидрофосфата.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 25 мл ПФБ, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца линезолида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца линезолида, прибавляют 12,5 мл ПФБ и выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора фармакопейного стандартного образца линезолида и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В и 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С, прибавляют 12,5 мл ПФБ, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,1 г фармакопейного стандартного образца линезолида, прибавляют 50 мл ПФБ и выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,5 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения 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 [168828-84-0].

Примесь В: *N*-{[(5*S*)-3-[4-(морфолин-4-ил)-3-фторфенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]ме­тил}этантиоамид [216868-57-4].

Примесь С: (5*S*)-5-(аминометил)-3-[4-(морфолин-4-ил)-3-фторфенил]-1,3-оксазолидин-2-он [168828-90-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 251 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 75 | 25 |
| 15–20 | 75 → 70 | 25 → 30 |
| 20–50 | 70 → 35 | 30 → 65 |
| 50–55 | 35 | 65 |
| 55–60 | 35 → 75 | 65 → 25 |
| 60–65 | 75 | 25 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Линезолид – 1 (около 22 мин); примесь С – около 0,5; примесь В – около 1,66; примесь А – около 1,70.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика линезолида должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и примеси А должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) линезолида должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика линезолида должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,05; примесь В – 0,93; примесь С – 1,02.

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙ a\_{0 }∙P∙1∙5∙100}{S\_{0}∙a\_{1 }∙100∙50∙50},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика линезолида на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *P* | − | содержание линезолида в фармакопейном стандартном образце линезолида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси А, В и С – не более 0,15 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,025 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,3 ЕЭ на 1 мг субстанции линезолида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в 1 мл воды с концентрацией 1 мг/мл для определения бактериальных эндотоксинов; для приготовления исходного раствора субстанцию растирают в тонкий порошок.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ — ПФА 250:750.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца линезолида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца линезолида и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 251 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца линезолида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца линезолида *относительное стандартное отклонение* площади пика линезолида должно быть не более 3,0 % (6 введений).

Содержание линезолида C16H20FN3O4 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика линезолида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика линезолида на хроматограмме раствора стандартного образца линезолида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца линезолида, мг; |
|  | *Р* | – | содержание линезолида в фармакопейном стандартном образце линезолида, %;  |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Испытания проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.