**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Оксациллина натрия моногидрат** |  | **ФС.2.1.0533** |
| **Оксациллин** |  |  |
| **Oxacillinum natricum monohydricum** |  | **Взамен ФС 42-2884-92** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H18N3NaO5S·H2O | М.м. 441,4 |
| [7240-38-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия, моногидрат.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % оксациллина натрия C19H18N3NaO5S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

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 оксациллина натрия моногидрата.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +196 до +212 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность 10 % раствора субстанции в воде, измеренная при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH раствора.** От 4,5 до 7,5 (3 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность 1 % раствора субстанции в воде, измеренная при длине волны 335 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (по сравнению с водой), не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

Все растворы, содержащие оксациллин, защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,7 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН натрия гидроксида раствором 8,5 % до 5,0. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ 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 для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е и 5 мг фармакопейного стандартного образца оксациллина натрия моногидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют 1 мл натрия гидроксида раствора 0,05 М, выдерживают при комнатной температуре в течение 3 мин, прибавляют ПФ, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для идентификации Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца оксациллина натрия для идентификации пиков, содержащего примеси E, F, G, I и J, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь B: (4*S*)-2-[карбокси(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)метил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота.

Примесь D: (4*S*)-2-[(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо) метил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота [1642559-63-4].

Примесь Е: (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-карбоновая кислота [61-72-3].

Примесь F: (2*R*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карботионовая кислота [5053-35-0].

Примесь G: (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-6-[5-метил-3-(хлорфенил)-1,2-окс­азол-4-карбоксамидо]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота [724695-30-1] (3-хлорфенил изомер).

Примесь I: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

Примесь J: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-[(2*R*,4*S*)-4-карбокси-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-2-ил]-2-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)ацетами-до]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 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 | 7-кратное от времени удерживания пика оксациллина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для идентификации А, раствор для идентификации Б, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений.* Оксациллин– 1 (около 5 мин); примесь В (изомер 1) – около 0,4; примесь В (изомер 2) – около 0,5; примесь D (два изомера) – около 0,9; примесь Е – около 1,5; примесь F – около 1,9; примесь G – около 2,1; примесь I – около 3,8; примесь J – около 5,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В и D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для идентификации А.

Для идентификации пиков примесей E, F, G, I и J используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации Б и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу оксациллина натрия для идентификации пиков.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками оксациллина и примеси Е должно быть не менее 2,5.

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

- сумма площадей пиков изомеров примеси В не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика оксациллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

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

- площадь пика каждой из примесей D (сумма двух изомеров), F, G, I и J не должна превышать 0,5 площади пика оксациллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика оксациллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика оксациллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** От 3,5 % до 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 30 мг (точная навеска) субстанции.

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

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

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

\*\***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 10 мг оксациллина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг оксациллина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор стандартного образца оксациллина натрия моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца оксациллина натрия моногидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца оксациллина натрия моногидрата и испытуемый раствор Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца оксациллина натрия моногидрата:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*)оксациллина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оксациллина должно быть не более 3,0 % (6 введений).

Содержание оксациллина натрия C19H18N3NaO5S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

В сухом месте.

\*Приводится для информации.

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