МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C3H5Na2O4P | М.м. 182,02 |
| [26016-99-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(2*R*,3*S*)-3-Метилоксиран-2-ил]фосфонат динатрия.

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 примеси A и остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

\*Гигроскопичен.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. 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 1,0 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 1,0 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.

*3. 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.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

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

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть окрашен не более эталона В9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 9,0 до 10,5 (5 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

*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 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, встряхивают и оставляют в защищённом от света месте на 90 мин. Прибавляют 10 мл свежеприготовленного калия йодида раствора 40 %, закрывают колбу и перемешивают в течение 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 исчезновения синей окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

$$X=\frac{(V\_{0}–V\_{1})∙K∙0,25∙100∙100}{a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V*1 | − | объём 0,0025 М раствора натрия арсенита, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  | *V*0 | − | объём 0,0025 М раствора натрия арсенита, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *K* | − | поправочный коэффициент 0,0025 М раствора натрия арсенита; |
|  | 0,25 | − | количество примеси A, мг, соответствующее 1 мл 0,0025 М раствора натрия арсенита, мг/мл; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

Примечание

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «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 в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно в течение 30 с. Срок наблюдения 48 ч.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

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

В колбу с притёртой пробкой помещают 0,12 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 20 мл 0,1 М раствора натрия перйодата, прибавляют 5 мл хлорной кислоты раствора 50 %, перемешивают. Нагревают на водяной бане при температуре 37 °C в течение 105 мин, прибавляют 50 мл воды и немедленно доводят рН раствора натрия гидрокарбоната насыщенным раствором до 6,40. К полученному раствору прибавляют 10 мл свежеприготовленного калия йодида раствора 40 %, закрывают колбу и перемешивают в течение 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 синей окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание фосфомицина динатрия C3H5Na2O4P в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Y*) вычисляют по формуле:

$$Y=\frac{(V\_{0}–V\_{1})∙K∙9,1∙(100-X)∙100}{a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V*1 | − | объём 0,1 М раствора натрия арсенита, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  | *V*0 | − | объём 0,1 М раствора натрия арсенита, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *K* | − | поправочный коэффициент 0,1 М раствора натрия арсенита; |
|  | *9,1* | − | количество фосфомицина динатрия, мг, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора натрия арсенита, мг/мл; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *X* | – | содержание примеси A в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной стерильной упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.