**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Циклосерин** |  | **ФС** |
| **Циклосерин** |  |  |
| **Cycloserinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C3H6N2O2 | М.м. 102,09 |
| [68-41-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4*R*)-4-Амино-1,2-оксазолидин-3-он.

Cодержит не менее 90 % и не более 101,5 % циклосерина C3H6N2O2 в пересчёте на сухое вещество.

\*Циклосерин является аналогом аминокислоты D-аланина с антибиотической и глицинергической активностью широкого спектра действия, продуцируемой *Streptomyces garyphalus* и *Streptomyces orchidaceus,* или получаемой путём синтеза.

СВОЙСТВА

**Описание**. Порошок от белого до светло-жёлтого цвета.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе*.*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. Качественная реакция*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 3 мл уксусной кислоты раствора 1 М и 1 мл свежеприготовленной (за час до испытания) смеси натрия нитропруссида раствор 4 %—натрия гидроксида раствор 4 М 1:1; постепенно должно появиться синее окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

**рН раствора.** От 5,5 до 6,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия, метод 3).

**Удельное вращение**. От +108 до +114 в пересчёте на сухое вещество (5 % раствор субстанции в натрия гидроксида растворе 2 М, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Через 15 мин после приготовления измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 285 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения натрия гидроксида раствор 0,1 М.

Показатель поглощения субстанции (*a*λ) вычисляют по формуле:

$$a\_{λ}=\frac{A}{c∙l},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *c* | − | концентрация испытуемого раствора, г/л; |
|  | *l* | − | толщина поглощающего слоя, см. |

*Допустимое значение:* показатель поглощения субстанции не должен превышать 0,80.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 60 ºС и остаточном давлении не более 0,7 кПа в течение 3 ч.

**Сульфатная зола.** Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Около 0,5 г натрия декансульфоната растворяют в 800 мл воды, прибавляют 50 мл ацетонитрила и 5 мл уксусной кислоты ледяной. При необходимости доводят значение pH натрия гидроксида раствором 1 М до 4,4.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в фосфатном буферном растворе pH 6,8 (4) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца циклосерина*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца циклосерина, растворяют в фосфатном буферном растворе pH 6,8 (4) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 219 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор стандартного образца циклосерина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца циклосерина:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика циклосерина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику циклосерина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание циклосерина C3H6N2O2 в субстанции в мкг/мг (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика циклосерина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика циклосерина на хроматограмме раствора стандартного образца циклосерина; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца циклосерина, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в фармакопейном стандартном образце циклосерина, мкг/мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.