**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **НАТРИЯ ФУЗИДАТ** |
| *Natrii fusidas* |
| Sodium fusidate |
|  |
| C31H47NaO6 | *M*r 538,7  |
| [751-94-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*энт*-(17*Z*)-16α-(Ацетилокси)-3β,11β-дигидрокси-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-холеста-17(20),24-диен-21-оат натрия.

Антимикробная субстанция, получаемая путём ферментации определённых штаммов *Fusidium coccineum* или любым другим способом.

*Содержание:* от 97,5 % до 101,0 % в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

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

Слегка гигроскопичен.

***Растворимость****.* Легко растворим в воде и этаноле 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. **ИК-спектрометрия** *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).*

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *натрия фузидат*.

*Требование:* инфракрасный спектр испытуемого образца должен соответствовать инфракрасному спектру фармакопейного стандартного образца *натрия фузидата*.

Б.**Качественная реакция.** Сжигают 1 г испытуемого образца, полученный остаток даёт реакцию А на натрий *(ОФС «Общие реакции на подлинность»).*

ИСПЫТАНИЯ

**Цветность раствора** *(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).* 1,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды*, окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения B6.

**pH** *(ОФС «Ионометрия», метод 3).* От 7,5 до 9,0.

0,125 г испытуемого образца растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

**Родственные примеси.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).*

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Смесь растворителей:* *метанол* – раствор 5 г/л *фосфорной кислоты концентрированной* – *ацетонитрил* (10:40:50 *об/об/об*).

*Испытуемый раствор*. 25 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 10,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 2 мг фармакопейного стандартного образца *фузидовой кислоты для идентификации пиков*, содержащего примеси A, B, C, D, F, G, H и N, растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 1,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1,0 мл испытуемого раствора доводят смесью растворителей до объёма 100,0 мл.

*Раствор сравнения (в).* 1,0 мл раствора сравнения (б) доводят смесью растворителей до объёма 10,0 мл.

*Раствор сравнения (г).* Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом *фузидовой кислоты*, содержащего смесь примесей I, K, L и M растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора той же смесью растворителей до 1,0 мл.

Примечание

Примесь А (24,25-дигидро-24,25-дигидроксифузидовая кислота): *энт*-(24*SR*,17*Z*)-16α-(ацетилокси)-3β,11β,24,25-тетрагидрокси-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-холест-17(20)-ен-21-овая кислота.

Примесь В (24,25-дигидро-24,25-дигидроксифузидовой кислоты 21,25-лактон): [*энт*-(17*Z*)-3β,11β-дигидрокси-17-[(6*SR*)-6-гидрокси-7,7-диметил-2-оксооксепан-3-илиден]-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-андростан-16α-ил]ацетат.

Примесь С ((24*R*)-24,25-дигидро-24,25-дигидроксифузидовой кислоты 21,24-лактон): [*энт*-(17*Z*)-3β,11β-дигидрокси-17-[(6*S*)-6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-оксодигидро-2*H*-пиран-3(4*H*)-илиден]-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-андростан-16α-ил]ацетат.

Примесь D ((24*S*)-24,25-дигидро-24,25-дигидроксифузидовой кислоты 21,24-лактон): [*энт*-(17*Z*)-3β,11β-дигидрокси-17-[(6*R*)-6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-оксодигидро-2*H*-пиран-3(4*H*)-илиден]-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-андростан-16α-ил]ацетат.

Примесь F (26-оксофузидовая кислота): *энт*-(17*Z*,24*EZ*)-16α-(ацетилокси)-3β,11β-дигидрокси-4β,8,14-триметил-26-оксо-18-нор-5β,10α-холеста-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Примесь G (3-дидегидрофузидовая кислота): *энт*-(17*Z*)-16α-(ацетилокси)-11β-гидрокси-4β,8,14-триметил-3-оксо-18-нор-5β,10α-холеста-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Примесь H (11-дидегидрофузидовая кислота): *энт*-(17*Z*)-16α-(ацетилокси)-3β-гидрокси-4β,8,14-триметил-11-оксо-18-нор-5β,10α-холеста-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Примесь I (16-*эпи*-деацетилфузидовая кислота): *энт*-(17*Z*)-3β,11β,16β-тригидрокси-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-холеста-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Примесь K (деацетилфузидовой кислоты 21,16-лактон): *энт*-(17*Z*)-3β,11β-дигидрокси-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-холеста-17(20),24-диено-21(16α)-лактон.

Примесь L (9,11-ангидрофузидовая кислота): *энт*-(17*Z*)-16α-(ацетилокси)-3β-гидрокси-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-холеста-9(11),17(20),24-триен-21-овая кислота.

Примесь М (11-дезоксифузидовая кислота): *энт*-(17*Z*)-16α-(ацетилокси)-3β-гидрокси-4β,8,14-триметил-18-нор-5β,10α-холеста-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Примесь N: неизвестная структура.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии* с размером частиц 3,5 мкм;

- *температура колонки:* 30 °С;

- *подвижные фазы:*

- *подвижная фаза А: метанол* – *ацетонитрил* – раствор 5 г/л *фосфорной кислоты концентрированной* (20:40:40 *об/об/об*);

- *подвижная фаза Б:* раствор 5 г/л *фосфорной кислоты концентрированной*–*метанол* – *ацетонитрил* (10:20:70 *об/об/об*);

- *режим градиентного элюирования:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Время****(мин)** | **Подвижная фаза А****(% *об/об*)** | **Подвижная фаза Б** **(% *об/об*)** |
| 0–3 | 100 | 0 |
| 3–28 | 100→0 | 0→100 |
| 28–33 | 0 | 100 |

- *скорость подвижной фазы:* 1,0 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический; длина волны 235 нм;

- *вводимый объём пробы:* по 20 мкл.

*Идентификация примесей*: для идентификации пиков примесей A, B, C, D, F, G, H и N используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *фузидовой кислоты для идентификации пиков* и хроматограмму раствора сравнения (а); для идентификации примесей I, K, L и M используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *фузидовой кислоты*, содержащего смесь примесей и хроматограмму раствора сравнения (г).

*Относительное время удерживания* (время удерживания фузидовой кислоты – около 18 мин): примесь A – около 0,4; примесь B – около 0,5; примесь C – около 0,6; примесь D – около 0,63; примесь N – около 0,65; примесь F – около 0,7; примесь G – около 0,82; примесь H – около 0,85; примесь I – около 0,96; примесь K – около 1,18; примесь L – около 1,23; примесь M – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (а)):

- *разрешение (R*S*):* не менее 1,5 между пиками примесей G и H.

*Пределы содержания примесей:*

*- поправочные коэффициенты:* умножают площади пиков примесей на соответствующие поправочные коэффициент: примесь C – 0,7; примесь D – 0,7; примесь F – 0,3; примесь I – 0,6; примесь K – 0,6;

- *примесь* *M*: не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (1,0 %);

- *примесь* *G:* не более чем в 0,7 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,7 %);

- *примесь* *L:* не более чем в 0,5 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,5 %);

- *примесь B:* не более чем в 4 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,4 %);

- *примесь* *A:* не более чем в 3 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,3 %);

- *примеси C, D, F, I, K, N:* для каждой примеси не более чем в 2 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,2 %);

*- неидентифицированные примеси:* для каждой примеси не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,1 %);

- *сумма примесей:* не более чем в 2 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (2,0 %);

- *неучитываемый предел*: 0,5 от площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (в) (0,05 %).

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»).*

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1).* Не более 2,0 %.

Определение проводят с использованием 0,500 г испытуемого образца.

**Микробиологическая чистота.** Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

Испытание проводят для нестерильных субстанций.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Титриметрия *(ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).*

0,400 г испытуемого образца растворяют в 30 мл *воды,* прибавляют 40 мл *этанола 96 %* и титруют *0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.* Конечную точку титрования определяют потенциометрически *(ОФС «Потенциометрическое титрование»).*

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл *0,1 М раствора хлористоводородной кислоты* соответствует 53,87 мг C31H47NaO6.

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке, в защищённом от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С.