**Цефалексина моногидрат ФС**

**Цефалексин**

**Cefalexinum monohydricum Взамен ФС 42-3122-95**

(6*R*,7*R*)-7-(2*R*)-2-Амино-2-фенилацетамидо-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло4.2.0окт-2-ен-2-карбоновая кислота моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C16H17N3O4S∙H2O | М.м. 365,40 |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,5 % цефалексина C16H17N3O4S в пересчёте на безводное и не содержащее остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом.

**Растворимость**. с

**Подлинность**

*1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цефалексина моногидрата.

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора субстанции (испытание «Количественное определение») в области длин волн от 210 до 310 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца.

**Удельное вращение.** От +149 до +158 в пересчёте на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции во фталатном буферном растворе рН 4,4, ОФС «Поляриметрия»).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность раствора 50 мг субстанции в 100 мл воды при длине волны 330 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,050.

**рН.** От 3,5 до 5,5 (0,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Фосфатный буферный раствор рН 5,0.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол

*Испытуемый раствор*. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения А.* 10 мг D-фенилглицина помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Б.* 10 мг стандартного образца 7-аминодезацетоксицефалоспорановой кислоты (примесь В) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 1,0 мл растворов сравнения А и Б, доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают по 10 мг диметилформамида и диметилацетамида, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Д.* 1,0 мл раствора сравнения В помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения Е.* 10 мг стандартного образца цефотаксима натрия помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание.

Примесь А: D-Фенилглицин, (*R*)-Амино(фенил)уксусная кислота, CAS 875-74-1;

примесь B:7-аминодезацетоксицефалоспорановая кислота,(6*R*,7*R*)-7-Амино-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло4.2.0окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 22252-43-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 1 | 98 | 2 | Изократический |
| 1 – 20 | 98 → 70 | 2 → 30 | Линейный градиент |
| 20 – 30 | 70 → 98 | 30 → 2 | Линейный градиент |

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения В, Г, Д и Е.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения В:

- *разрешение (R)* между пиками примесей А и В должно быть не менее 2,0;

на хроматограмме раствора сравнения Е:

- *разрешение (R)* между пиками цефалексина и цефотаксима должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь первого пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь первого пика на хроматограмме раствора сравнения В (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади второго пика на хроматограмме раствора сравнения Д (менее 0,05 %), а также любые пики, связанные с диметилформамидом или диметилацетамидом.

Вода. От 4,0 % до 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

*N, N*-Диметиланилин. Не более 0,002 %. Определение проводят методом газовой хроматографии.

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 50 мг (точная навеска) *N,N*-диэтиланилина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют растворяют в 4,0 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу Эрленмейера с пришлифованной пробкой вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл воды и прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Прибавляют 1,0 мл 40 % раствора натрия гидроксида и перемешивают до полного растворения. Прибавляют 2,0 мл триметилпентана. Встряхивают в течение 2 мин и выдерживают до разделения слоёв. Используют верхний слой.

*Раствор сравнения.* Около 50 мг (точная навеска) *N,N*-диметиланилина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 4,0 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в колбу Эрленмейера с пришлифованной пробкой вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл воды, 1,0 мл раствора внутреннего стандарта, 1,0 мл 40 % раствора натрия гидроксида и 2,0 мл триметилпентана. Встряхивают в течение 2 мин и выдерживают до разделения слоёв. Используют верхний слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Колонка | Кварцевая капиллярная 30 м × 0,32 мм, покрытая поперечносшитым полиметилфенилсилоксаном, толщина слоя 0,5 мкм | | |
| Детектор | пламенно-ионизационный | | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии | | |
| Деление потока | 1:20 | | |
| Давление в инжекторе | 50 кПа | | |
| Поток на сброс | 20 мл/мин | | |
| Объём пробы | 1 мкл | | |
| Температура | Колонка | Первые 5 мин | 150 °С |
| Повышение со скоростью 20 °С/мин | до 275 °С |
| Выдерживание 3 мин | 275 °С |
| Инжектор | 220 °С | |
| Детектор | 300 °С | |

*Времена удерживания: N,N*-диметиланилин *–* около 3,6 мин; *N,N-*диэтиланилин *–* около 5,0 мин.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

\*Аномальная токсичность. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 5 мг субстанции в 0,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на мышь внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цефалексина*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца цефалексина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца цефалексина на спектрофотометре при длине волны 262 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду.

Содержание цефалексина C16H17N3O4S в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  |  | − | оптическая плотность раствора стандартного образца цефалексина; |
|  |  | − | навеска субстанции, мг; |
|  |  | − | навеска стандартного образца, мг; |
|  |  | − | содержание цефалексина в стандартном образце цефалексина, % |
|  |  | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Контроль по показателю качества «Аномальная токсичность» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.