**Цефамандола нафат ФС**

**Цефамандол**

**Cefamandoli nafas Вводится впервые**

(6*R*,7*R*)-3-{[(1-Метилтетразол-5-ил)сульфанил]метил}-8-оксо-7-[(2*R*)-2-фенил-2-(формилокси)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия



|  |  |
| --- | --- |
| C19H17N6NaO6S2 | М.м. 512,5 |

Cодержит сумму цефамандола нафата C19H17N6NaO6S2 и цефамандола натрия C18H17N6NaO6S2 в количестве эквивалентном не менее 93,0 % и не более 102,0 % от заявленного количества цефамандола нафата C19H17N6NaO6S2 в пересчёте на безводное, свободное от остаточных органических растворителей и свободное от натрия карбоната вещество.

Cодержит не менее 4,8 % и не более 6,4 % натрия карбоната Na2CO3.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде, умерено растворим в метаноле.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цефамандола нафата.

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

**Удельное вращение.** От –45 до –35 в пересчете на безводное и свободное от натрия карбоната вещество (10 % раствор субстанции в ацетатном буферном растворе рН 4,7, ОФС «Поляриметрия»).

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

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора субстанции, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 475 нм, не должна превышать 0,03. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

**pH.** От 6,0 до 8,0 (раствор субстанции, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3). Определение проводят через 30 мин.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор триэтиламина.* В химический стакан помещают100 мл триэтиламина, прибавляют 980 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,5±0,05. Полученный раствора переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель*. Ацетонитрил—раствор триэтиламина 18:75.

*Буферный раствор.* В мерный стакан вместимостью 1 л помещают 2,0 г натрия пентансульфоната, прибавляют 350 мл воды, 40 мл триэтиламина, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,5±0,05 и добавляют 700 мл воды.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—вода 1:2.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—метанол—ацетонитрил 1:1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора растворителем до метки, нагревают при температуре 60 °С в течение 30 мин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1 | 100 | 0 |
| 1–35 | 100→0 | 0→100 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Цефамандола нафат – 1 (около 24 мин); цефамандол – около 0,8

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками цефамандола нафата и цефамандола должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод Фишера). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза: 20 мг цефамандола нафата в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

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

**Количественное определение**

***Цефамандола нафат.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают100 мл триэтиламина, прибавляют 980 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,5±0,05. Полученный раствора переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 25:75.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цефамандола нафата.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца цефамандола нафата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФ до метки, нагревают при температуре 60 °С в течение 30 мин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца цефамандола нафата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками цефамандола нафата и цефамандола должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца цефамандола нафата *относительное стандартное отклонение* площади пика цефамандола нафата должно быть не более 0,8 % (6 определений).

Содержание цефамандола нафата C19H17N6NaO6S2 в субстанции в процентах ($X$) в пересчете на сухое и свободное от натрия карбоната вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | сумма площадей пиков цефамандола нафата и цефамандоловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | сумма площадей пиков цефамандола нафата и цефамандоловой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца цефамандола нафата; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цефамандола нафата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефамандола нафата в стандартном образце цефамандола нафата, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды,остаточных органических растворителей и натрия карбоната в субстанции, %. |

 ***Натрия карбонат.*** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,5 г субстанции (точная навеска) растворяют в  50 мл воды 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 5,3 мг карбоната натрия Na2CO3.

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