МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефотаксим натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Цефотаксим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Cefotaximi natrici pulvis pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Взамен ВФС 42-3192-98** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цефотаксим натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит цефотаксим натрия C16H16N5NaO7S2 в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цефотаксима C16H17N5O7S2.

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция*. Препарат должен давать характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Время растворения. Не более 3 мин (ОФС «Время растворения»). Содержимое флакона растворяют в объёме растворителя, указанном в инструкции по медицинскому применению препарата. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворения содержимого флакона.

Прозрачность раствора. Навеску порошка, соответствующую около 1,0 г цефотаксима растворяют в 10 мл воды, свободной от углерода диоксида. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Оптическая плотность раствора препарата, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,60 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Удельное вращение.** От +58 до +64 в пересчёте на безводный цефотаксим натрия (ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор.* Готовят раствор препарата в воде с концентрацией цефотаксима натрия около 1 %.

**Удельный показатель поглощения.** От 360 до 390 в пересчёте на безводный цефотаксим натрия при длине волны 235 нм (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, соответствующую около 20 мг цефотаксима, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

рН. От 4,5 до 6,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Раствор динатриягидрофосфата додекагидрата 7,1 г/л, доведённый фосфорной кислотой до рН 6,25.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 140:860.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 40 мг (точная навеска) препарата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора 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 пригодности хроматографической системы.* К 4,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %. Раствор нагревают при 40 оС в течение 2 ч. К раствору прибавляют 5,0 мл фосфатного буферного раствора рН 6,6 и 1,0 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь Е: (2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-*N*-[(5a*R*,6*R*)-1,7-диоксо-1,4,6,7-тетрагидро-3*H*,5a*H*-азето[2,1-*b*]фуро[3,4-*d*][1,3]тиазин-6-ил]-2-(метоксиимино)ацетамид (CAS 66340-33-8).

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 86 | 14 |
| 7–9 | 86→82 | 14→18 |
| 9–16 | 82 | 18 |
| 16–45 | 82→60 | 18→40 |
| 45–50 | 60 | 40 |
| 50–55 | 60→86 | 40→14 |
| 55–60 | 86 | 14 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Цефотаксим – 1 (около 13 мин); примесь Е – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси Е и цефотаксима должно быть не менее 3,5;

- *фактор асимметрии* *пика (As)* цефотаксима должен быть не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефотаксима, должна составлять не менее 7000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика цефотаксима должно составлять не более 2,0 % (6 введений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика цефотаксима должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

*N,N*-Диметиланилин. Не более 0,002 % (ОФС «Определение *N,N*-диметиланилина»).

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,5 % (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

**Вода**. Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 50 мг цефотаксима в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

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

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца цефотаксима.* Около 8 мг (точная навеска) стандартного образца цефотаксима кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца цефотаксима и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца цефотаксима:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефотаксима, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание цефотаксима C16H17N5O7S2 в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙G}{S\_{0}∙10∙a\_{1}∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика цефотаксима на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика цефотаксима на хроматограмме раствора стандартного образца цефотаксима; |
|  | *а1* | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца цефотаксима кислоты, мг; |
|  | *P* | – | содержание цефотаксима кислоты в стандартном образце цефотаксима кислоты, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество цефотаксима в одном флаконе, мг. |

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