МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефалотин натрия** |  | **ФС** |
| **Цефалотин** |  |  |
| **Cefalotinum natricum** |  | **Взамен ФС 42-3461-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (6*R*,7*R*)-3-[(ацетилокси)метил]8-оксо-7-[(тиофен-2-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия |
|  |
| C16H15N2NaO6S2 | М.м. 418,4 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % цефалотина натрия C16H15N2NaO6S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле.

**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–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цефалотина натрия.

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

**Удельное вращение.** От +124 до +134 в пересчёте на безводное вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

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

**Оптическая плотность раствора.** Оптическая плотность раствора субстанции, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в максимуме поглощения при длине волны 450 нм, в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать 0,20 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН раствора.** От 4,5 до 7,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,742 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 2,5 фосфорной кислотой и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 30:970.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 75 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца для идентификации* *примеси В.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца цефалотина для идентификации примеси В, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, 1 мл хлористоводородной кислоты 25 % и 8 мл воды, нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 12 мин и охлаждают до комнатной температуры.

Примечание

Примесь В:(6*R*,7*R*)-3-(гидроксиметил)-8-оксо-7-[(тиофен-2-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 5935-65-9.

Примесь D:(5aR,6R)-6-[(тиофен-2-илацетил)амино]5a,6-дигидро-3H,7H-азето[2,1-b]фуро[3,4-d][1,3]тиазин-1,7(4H)-дион, CAS 10590-10-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм,  |
| Температура колонки | 40  °С;  |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 30–35 | 0 | 100 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и раствор стандартного образца для идентификации примеси В.

*Относительное время удерживания соединений.* Цефалотин – 1 (около 26 мин); примесь С – около 0,2; примесь В – около 0,7; примесь D – около 0,88; примесь А – около 0,96.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (RS)* между пиками примеси D и цефалотина должно быть не менее 7,0.

*Допустимое содержание примесей*

На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- площадь пика примеси D не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 % );

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,25 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения А (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 1,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции*.*

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

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

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

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 35 мг действующего вещества в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,0625 ЕЭ на 1 мг действующего вещества (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

 *Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 6,967 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 6,0 фосфорной кислотой и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 140:860.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 75 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цефалотина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 75 мг (точная навеска) стандартного образца цефалотина натрия растворяют в воде и доводят объём тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы  | 1,5-кратное от времени удерживания пика цефалотина. |

 Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца цефалотина натрия.

Содержание цефалотина натрия C16H15N2NaO6S2 в субстанции в процентах (X) в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙25∙50·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙50∙5·(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·100}{S\_{0}∙a\_{1}·(100-W)};$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика цефалотина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика цефалотина на хроматограмме раствора стандартного образца цефалотина натрия; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца цефалотина натрия, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание цефалотина натрия в стандартном образце цефалотина натрия, %. |

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