МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефокситин натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Цефокситин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения**  |  |  |
| **Cefoxitini natrici pulvis pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цефокситин 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 цефокситин натрия в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цефокситина C16H17N3O7S2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Порошки».

**Подлинность**

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

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

**Время растворения.** В соответствии с ОФС «Время растворения». К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

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

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном 5 подходящего цвета (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. От 4,2 до 7,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», 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 сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1 г калия дигидрофосфата и 1,8 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В химический стакан вместимостью 1 л помещают 100 мл полученного раствора, прибавляют 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 7,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1 г аммония формиата в 600 мл воды и доводят рН раствора муравьиной кислотой безводной до 2,70±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую около 50 мг цефокситина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в буферном растворе 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 буферным раствором до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца для идентификации пиков, содержащего примеси E, H и I, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

Примечание

Примесь E: (6*R*,7*S*)-3-[(карбамоилокси)метил]-7-метокси-8-оксо-7-[(2*R*)-2-метокси-2-(тиофен-2-ил)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Примесь H: неизвестная структура.

Примесь I: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-5 | 92 | 8 |
| 5-50 | 92→74 | 8→26 |
| 50-85 | 74 | 26 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей E, H и I используют хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу цефокситина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Цефокситин – 1 (около 30 мин); примесь I – около 0,9; примесь H – около 1,05; примесь E – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

-*разрешение* между пиками примеси I и цефокситина должно быть не менее 5,0;

- *разрешение* (*RS*) между пиками примесей H и E должно быть не менее 2,0;

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефокситина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 4,0 %.

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

Вода. Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют точную навеску препарата, соответствующую 0,5 г цефокситина.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,13 ЕЭ на 1 мг цефокситина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Однородность дозирования**. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 10:190:810.

*Испытуемый раствор.* Содержимое флакона при встряхивании растворяют в необходимом количестве воды для получения раствора с концентрацией цефокситина около 100 мг/мл. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цефокситина натрия.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца цефокситина натрия помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор 2-(2-тиенил)уксусной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг 2-(2-тиенил)уксусной кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл раствора стандартного образца цефокситина натрия и 5,0 мл раствора 2-(2-тиенил)уксусной кислоты.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 28 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца цефокситина натрия и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками 2-(2-тиенил)уксусной кислоты и цефокситина должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца цефокситина натрия:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефокситина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание цефокситина C16H17N3O7S2 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙Р∙100∙427,5}{S\_{0}∙1∙L∙25∙449,4}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P∙3,805}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика цефокситина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика цефокситина на хроматограмме раствора стандартного образца цефокситина натрия; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца цефокситина натрия, мг; |
|  | *V1* | **–**  | объем растворителя, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание цефокситина натрия в стандартном образце цефокситина натрия, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефокситина в одном флаконе, мг; |
|  | *427,5* | **–** | молекулярная масса цефокситина; |
|  | *449,4* | **–** | молекулярная масса цефокситина натрия. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».