МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефокситин натрия** |  | **ФС** |
| **Цефокситин** |  |  |
| **Cefoxitinum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H16N3NaO7S2 | М.м. 449,43 |
| [33564-30-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(6*R*,7*S*)-3-[(Карбамоилокси)метил]-7-метокси-8-оксо-7-[2-(тиофен-2-ил)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия.

Содержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % цефокситина натрия C16H16N3NaO7S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанциив области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца цефокситина натрия.

*2. 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»).

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +206 до +214 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

**Цветность раствора.** Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения 5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН раствора. От 4,2 до 7,0 (10 % раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 г калия дигидрофосфата и 1,8 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 100,0 мл полученного раствора, прибавляют 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 7,00±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 1,0 г аммония формиата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора муравьиной кислотой безводной до 2,70±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в буферном растворе 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 буферным раствором до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

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

Примечание

Примесь A: (6*R*,7*S*)-3-(гидроксиметил)-7-метокси-8-оксо-7-[2-(тиофен-2-ил)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, [54333-94-7].

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

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 [2395025-32-6].

Примесь F: (6*R*,7*S*)-3-[(карбамоилокси)метил]-7-метокси-8-оксо-7-[(2*S*)-2-метокси-2-(тиофен-2-ил)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота [2395025-37-1].

Примесь H: (6R,7R)-3-[(карбамоилокси)метил]-8-оксо-7-[2-(тиофен-2-ил)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота [37051-05-1].

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

Примесь J: N-[(5aR,6S)-6-метокси-1,7-диоксо-1,4,6,7-тетрагидро-3H,5a*H*-азето[2,1-b]фуро[3,4-d][1,3]тиазин-6-ил]-2-(тиофен-2-ил)ацетамид (цефокситинлактон) [1422023-33-3].

Примесь K: неизвестная структура.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °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 |
| 85–90 | 74 → 92 | 26 → 8 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Цефокситин – 1 (около 26 мин); примесь A – около 0,83; примесь I – около 0,98; примесь H – около 1,06; примесь E или F – около 1,11; примесь E или F и примесь K – около 1,16; примесь B – 1,18; примесь J – 1,66.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B, E+F+K, H, I и J используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу цефокситина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

- *разрешение (RS)* между пиком примеси H и одним из пиков примесей E и F должно быть не менее 2,0;

*- отношение максимум/минимум* (*p/v*) между пиками примеси I и цефокситина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков примесей E, F и K не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

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

- площадь пика примеси J не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,4 %);

- площадь пика каждой из примесей A и B не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,2 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,10 %);

- сумма площадей 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 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,05 %).

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), 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 – 50 мг цефокситина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворы используют свежеприготовленными.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца цефокситина натрия.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца цефокситина натрия, растворяют в воде и доводят объём раствора водой 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 водой 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 | 12 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.

Содержание цефокситина натрия C16H16N3NaO7S2 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика цефокситина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика цефокситина на хроматограмме раствора стандартного образца цефокситина натрия; |
|  | *а1* | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска фармакопейного стандартного образца цефокситина натрия, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефокситина натрия в фармакопейном стандартном образце цефокситина натрия, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, при температуре не выше 8 °C.

\*Приводится для информации.