**Цефазолин натрия ФС**

**Цефазолин**

**Cefazolinum natricum Вводится впервые**

(6R,7R)-3-{[(5-Метил-1,3,5-тиадиазол-2-ил)сульфанил]метил}-8-оксо-7-[2-(1H-тетразол-1-ил)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия



|  |  |
| --- | --- |
| C14H13N8NaO4S3 | М.м. 476,5 |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % цефазолина натрия C14H13N8NaO4S3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый порошок. \* Очень гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

**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 цефазолина.

*Испытуемый раствор.* Около 0,15 г субстанции растворяют в 5,0 мл воды, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведенной 12 % и выдерживают на ледяной бане в течение 10 мин. Полученный раствор фильтруют и промывают осадок 2 мл воды. Осадок растворяют в смеси вода—ацетон 1:9, выпаривают на водяной бане почти досуха и сушат в сушильном шкафу при температуре 60 °С в течение 30 мин.

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

**Удельное вращение.** От -24 до -15 в пересчете на безводное вещество (5 % раствор субстанции в воде при длине кюветы 1 дм, ОФС «Поляриметрия»).

**Удельный показатель поглощения.** От 260 до 300 в пересчете на безводное вещество при длине волны 272 нм (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора натрия гидрокарбоната раствором 4,2 %.

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

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 4,0 до 6,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Около 14,54 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и около 3,53 г калия дигидрофосфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в ПФА и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 20 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10,0 мл 0,05 М растворе натрия гидроксида и оставляют на 30 мин. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл раствора сравнения и доводят объем раствора ПФА до метки.

Примечание.

Примесь L: (6*R*,7*S*)-3-{[(5-Метил-1,3,5-тиадиазол-2-ил)сульфанил] метил}-8-оксо-7-[2-(1*H*-тетразол-1-ил)ацетамидо]-5-тиа-1-азабицикло [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, PubChem 7048624.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 98 | 2 |
| 2 – 4 | 98 → 85 | 2→ 15 |
| 4 – 10 | 85 → 60 | 15 → 40 |
| 10 – 11,5 | 60 → 35 | 40 → 65 |
| 11,5 – 12 | 35 | 65 |
| 12 – 15 | 35 → 98 | 65 → 2 |
| 15 – 21 | 98 | 2 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Цефазолин ˗ 1 (около 6,5 мин), примесь L ˗ 1,05.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

˗ *разрешение (RS)* между пиками цефазолина и примесью L должно быть не менее 2,0;

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) цефазолина должен быть не более 2,0;

˗ эффективность хроматографической колонки (*N*), рассчитанная по пику цефазолина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей:*

˗ площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика цефазолина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

˗ суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 3,5 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %).

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

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

***N,N*-диметиланилин.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение *N,N*-диметиланилина».

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

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

\*\***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 40 мг цефазолина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,77 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и 1,86 г лимонной кислоты, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

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

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 5 мг стандартного образца цефуроксима натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10,0 мл раствора стандартного образца цефазолина и доводят объем раствора ПФ до метки.

*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, 270 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

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

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками цефазолина и цефуроксима должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца цефазолина:

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

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) цефазолина должен быть от 0,8 до 3,0;

˗ эффективность хроматографической колонки (*N*), рассчитанная по пику цефазолина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание цефазолина натрия C14H13N8NaO4S3 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество и вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика цефазолина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика цефазолина на хроматограмме раствора стандартного образца цефазолина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца цефазолина, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание цефазолина в стандартном образце цефазолина, %; |
|  | *1,048* | – | фактор пересчета цефазолина на цефазолин натрия. |

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанций, предназначенных для производства стерильных лекарственных форм.