**Цефазолин натрия, ФС**

**порошок для приготовления**

**раствора для внутривенного и**

**внутримышечного введения**

**Цефазолин,**

**порошок для приготовления**

**раствора для внутривенного и**

**внутримышечного введения**

**Cefazolinum natricum,**

**pulvis ad praeparationem solutionis**

**pro injectione intravenosa et**

**intramusculari Взамен ФС 42-3477-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цефазолин натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества цефазолина C14H14N8O4S3.

**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 цефазолина на хроматограмме раствора стандартного образца цефазолина (раздел «Количественное определение»)

*2.Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца цефазолина. (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мг препарата, растворяют в смеси натрия гидрокарбоната раствора 4,2 % и воды (1:4) и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цефазолина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мг стандартного образца цефазолина, растворяют в смеси натрия гидрокарбоната раствора 4,2 % и воды (1:4) и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

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

Прозрачность раствора. Раствор 5,0 г препарата в 50 мл воды, свободной от углерода диоксида, 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 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Удельное вращение.** От -15,0 до -24,0 в пересчете на безводное вещество (5 % раствор препарата в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Удельный показатель поглощения.** От 260 до 300 в максимуме поглощения при длине волны 272 нм (0,002 % раствор в смеси натрия гидрокарбоната раствора 4,2 % и воды (1:4), ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 4,0 до 6,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Время растворения.** Не более 2 мин. Содержимое флакона растворяют в соответствующем объеме воды для инъекций и непрерывно встряхивают. При наблюдении в проходящем свете в растворе не должны обнаруживаться частицы веществ.

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»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В 900 мл воды для хроматографии растворяют 14,54 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и 3,53 г калия дигидрофосфата, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл, перемешивают и фильтруют.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил для хроматографии.

*Испытуемый раствор.* Около 50,0 мг (точная навеска) лекарственного препарата растворяют в ПФА, доводят объем раствора ПФА до 20,0 мл, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения А.* 1,0 мл испытуемого раствора доводят ПФ А до объема 100,0 мл, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения Б.* Около20,0 мг (точная навеска) лекарственного препарата растворяют в 10,0 мл натрия гидроксида раствора 0,2 %. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФА до объема 20,0 мл, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения В.* 1,0 мл раствора сравнения А доводят ПФА до объема 10,0 мл, перемешивают и фильтруют.

*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; |
| Объем пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФ А, % | ПФ Б, % |
| 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 испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения А:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цефазолина должно быть не более 2 %;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефазолина, должна составлять не менее 18000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора сравнения Б *разрешение (R)* между пиками цефазолина и примеси цефазолиновой кислоты (время удержания по отношению к пику цефазолина – около 1,05) должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения В *отношение сигнал/шум ( S/N)* для пика цефазолина должно быть не менее 20.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь любого пика (кроме основного) должна быть не больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (1,0 %);

- сумма площадей всех пиков (кроме основного) должна быть не более 3,5 площадей основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (3,5 %).

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

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

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) лекарственного препарата.

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным. Тест-доза – 40 мг цефазолина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

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

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

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

Буферный раствор. В мерную колбу на 1л помещают 2,77 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и 1,86 г лимонной кислоты растворяют в воде и доводят тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил— Буферный раствор 1:9.

*Испытуемый раствор.* Около 50,0 мг (точная навеска) лекарственного препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15 мл ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца цефазолина.* Около 50,0 мг (точная навеска) стандартного образца цефазолина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 35 мл ПФ, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения.* Около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца цефуроксима натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 15 мл ПФ, прибавляют 10,0 мл раствора стандартного образца цефазолина, доводят объем раствора ПФ до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объем пробы  Время хроматографирования | 20 мкл;  1,5-кратное от времени удерживания пика основного вещества |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор стандартного образца цефазолина.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравенения:

- *разрешение (R)* между пиками цефазолина и цефуроксима должно быть не менее 2,0;

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цефазолина должно быть не более 2,0 % (3 определения);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефазолина, должна быть не менее 800 теоретических тарелок.

Содержание цефазолина C14H14N8O4S3 в одном флаконе в процентах от заявленного количества *(Х)* 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 препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цефазолина, мг; |
|  | *P*  *G* | −  - | содержание основного вещества в стандартном образце цефазолина, %;  средняя масса содержимого флакона, мг. |
|  | *L* | **-** | заявленное количество цефазолина в одном флаконе, мг. |

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре не выше 25°С.