**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефметазол натрия** |  | **ФС** |
| **Цефметазол** |  |  |
| **Cefmetazolum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (6*R*,7*R*)-3-{[(1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфанил]метил}-7-метокси-8-оксо-7-{2-[(цианометил)сульфанил]ацетамидо}-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия |
|  |
| C15H16N7NaO5S3 | М.м. 493,5  |

Cодержит не менее 95 % цефметазола натрия C15H16N7NaO5S3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

# Теоретическая активность цефметазола натрия – 860 мкг/мг (ЕД/мг). Один микрограмм химически чистого цефметазола соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД).

Точность определения должна быть такова, чтобы доверительные пределы при *P* = 95 % отклонялись бы от среднего значения не более чем на ±5 %.

**Описание**. Белый или почти белый с желтоватым оттенком порошок.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле, мало растворим в спирте 95 %, растворим в ацетоне, 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 цефметазола.

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

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

**Удельное вращение.** От +75,0 до +85,0 в пересчёте на безводное вещество (10 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,2 до 6,2 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. 1-Метил-1Н-тетразол-5-тиол.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза.* Уксусная кислота ледяная—вода—бутанол 20:20:80.

*Испытуемый раствор.* Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартный раствор Б.* Около 0,1 г (точная навеска) 1-метил-1Н-тетразол-5-тиола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Смешивают 5,0 мл стандартного раствора А и 5,0 мл стандартного раствора (Б). Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (50 мкг), стандартного раствора А (2 мкг), стандартного раствора Б (1 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 2–3 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку проявляют в парах йода и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы чётко видны две зоны адсорбции;

- на хроматограмме стандартного раствора Б чётко видна зона адсорбции цефметазола.

Зона адсорбции 1-метил-1Н-тетразол-5-тиола на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме стандартного раствора Б (не более 2,0 %). Зона адсорбции любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме стандартного раствора А (не более 4,0 %).

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

*Подвижная фаза  (ПФ).* Растворяют 5,75 г аммония дигидрофосфата в 700 мл воды, прибавляют 280 мл метанола, 20 мл тетрагидрофурана, 3,2 мл тетрабутиламмония гидроксида раствора 40 % и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,50±0,05. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.Раствор используют свежеприготовленным.

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

*Раствор стандартного образца цефметазола (А).* Помещают 10 мг стандартного образца цефметазола в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Выдерживают на водяной бане в течение 10 мин при температуре 95 °С и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор стандартного образца цефметазола (Б).* Помещают 2 мг стандартного образца цефметазола в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Помещают 0,5 мл раствора стандартного образца цефметазола (А) и 1,0 мл раствора стандартного образца цефметазола (Б) в мерную колбу вместимостью10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1(цефметазола лактон): (5aR-cis)-2-[(цианометил)тио]-N-(1,4,5a,6-тетрагидро-6-метокси-1,7-диоксо-3H,7H-азето [2,1-b]фуро [3,4-d][1,3]тиазин-6-ил)-ацетамид, CAS 70993-70-3.

Примесь 2 (меркаптометилтетразол): 1-метил-1*H*-тетразол-5-тиол, CAS 13183-79-4.

Примесь 3: 3-[(ацетилокси)метил]-7α-метокси-7β-{2-[(цианометил)сульфанил]ацетамидо}-3-цефем-4-карбоксилат натрия.

Примесь 4: 7α-метокси-7β-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил) сульфанил]ацетамидо}-3-{[(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфанил]метил}-3-цефем-4-карбоксилат натрия.

Примесь 5: 7α-метокси-3-{[(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфанил]метил}-7β-хлорацетамидо-3-цефем-4-карбоновая кислота.

Примесь 6: 3-{[(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфанил]метил}-7β-дихлорацетамидо-3-цефем-4-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 23 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания цефметазола. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Цефметазол – 1; примесь 1 – около 0,38; примесь 2 – около 0,46; примесь 3 – около 0,77; примесь 4 – около 0,89; примесь 5 – около 1,12; примесь 6 – около 3,90.

*Идентификацию примесей* проводят по относительным временам удерживания.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и цефметазола должно быть не менее 3,0;

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефметазола, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей 1, 2, 3, 4, 5 и 6 не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения(не более 1,0 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,01 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,01 %).

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

**Мышьяк.** Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 1,0 г субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, 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 – 60 мг цефметазола в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно со скоростью 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,175 ЕЭ на 1 мг цефметазола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Растворяют 5,75 г аммония дигидрофосфата в 700 мл воды, прибавляют 280 мл метанола, 20 мл тетрагидрофурана, 3,2 мл тетрабутиламмония гидроксида раствора 40 % и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 4,50±0,05. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор внутреннего стандарта.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг метилпарагидроксибензоата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца цефметазола.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца цефметазола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором внутреннего стандарта до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 23 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цефметазола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца цефметазола:

- *разрешение (RS)* между пиками цефметазола и метилпарагидроксибензоата должно быть не менее 10;

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику цефметазола, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание цефметазола C15H16N7NaO5S3 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество, вычисляют по формуле:

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P ·1∙25·10∙100}{B\_{0}∙a\_{1}∙25·10·1·(100-W)}=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙P∙100 }{B\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика цефметазола к площади пика метилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | – | отношение площади пика цефметазола к площади пика метилпарагидроксибензоата на хроматограмме раствора стандартного образца цефметазола; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца цефметазола, мг; |
|  | *P* | – | содержание цефметазола в стандартном образце цефметазола, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте, в герметично укупоренной таре.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.