**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефазолин натрия** |  | **ФС** |
| **Цефазолин** |  |  |
| **Cefazolinum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C14H13N8NaO4S3 | М.м. 476,49 |
| [27164-46-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(6*R*,7*R*)-3-{[(5-Метил-1,3,4-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-карбоксилат натрия.

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

Полусинтетический антибиотик, производное продукта ферментации.

СВОЙСТВА

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

\*Очень гигроскопичен. Обладает полиморфизмом.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,15 г субстанции в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведённой 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. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –15 до –24 в пересчёте на безводное вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

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

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

**Оптическая плотность.** 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 раствора.** 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 1000 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФА 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 ПФА до метки.

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

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

Примечание

Примесь L: (6*R*,7*S*)-3-{[(5-метил-1,3,4-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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

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

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

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

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) цефазолина должен быть не более 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- 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-кратную площадь пика цефазолина на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %).

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

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

***N,N*-Диметиланилин.** Не более 0,002 %. (ОФС «*N,N*-Диметиланилин»).

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

**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.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,77 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и 1,86 г лимонной кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

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

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 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 натрия 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 натрия:

- *фактор асимметрии пика (AS)* цефазолина должен быть не менее 0,8 и не более 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цефазолина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание цефазолина натрия C14H13N8NaO4S3 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество 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 фармакопейного стандартного образца цефазолина, мг; | |
|  | | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; | |
|  | | *P* | – | содержание цефазолина в фармакопейном стандартном образце цефазолина, %; | |
|  | | 476,5 | – | молекулярная масса цефазолина натрия; | |
|  | | 454,5 | – | молекулярная масса цефазолина. | |

ХРАНЕНИЕ

В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.