МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефтриаксон натрия** |  | **ФС** |
| **Цефтриаксон** |  |  |
| **Ceftriaxonum natricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0213.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H16N8Na2O7S33,5H2O | М.м. 661,59 |
| [104376-79-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-{[(2-метил-6-оксидо-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанил] метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат динатрия гидрат (1:3,5).

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % цефтриаксона натрия C18H16N8Na2O7S3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый, почти белый или желтоватый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

Растворимость. Легко растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле.

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 цефтриаксона натрия.

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

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

**Удельное вращение.** От –155 до –170 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,6 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 или BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 6,0 до 8,0 (12 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Растворитель.* Вода—0,067 М фосфатный буферный раствор рН 7,0—цитратный буферный раствор рН 5,0—ацетонитрил 440:55:5:500.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 2 г тетрадециламмония бромида и 2 г тетрагептиламмония бромида в 1000 мл растворителя.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Стандартный раствор.* Растворяют 5 мг фармакопейного стандартного образца цефтриаксона натрия и 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А в 100 мл ПФ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: (6*R*,7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-амино-4-тиазолил)-2-(метоксиимино) ацетамидо]-3-{[(2-метил-5,6-диоксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил) сульфанил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота [92143-31-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (R)* между пиками цефтриаксона и примеси А цефтриаксона должно быть не менее 3,0.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Вода.**От 8,0 до 11,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

**2-Этилгексановая кислота.** Не более 0,8 % (ОФС «2-Этилгексановая кислота»).

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 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 – 30 мг цефтриаксона в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг цефтриаксона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца цефтриаксона натрия.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца цефтриаксона натрия, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца цефтриаксона натрия и испытуемый раствор.

Содержание цефтриаксона натрия C18H16N8Na2O7S3 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика цефтриаксона натрия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цефтриаксона натрия на хроматограмме раствора стандартного образца цефтриаксона натрия; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца цефтриаксона натрия, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание цефтриаксона натрия в фармакопейном стандартном образце цефтриаксона натрия, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной стерильной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.