**Цефоперазон натрия ФС**

**Цефоперазон**

**Cefoperazonum natricum Вводится впервые**

(6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-(4-Гидроксифенил)-2-(2,3-диоксо-4-этилпиперазин-1-карбоксамидо)ацетамидо]-3-{[(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)сульфанил]метил}-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат натрия



|  |  |
| --- | --- |
| C25H26N9NaO8S2 | М.м.667,6 |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % цефоперазона натрия C25H26N9NaO8S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или белый с жёлтым оттенком порошок.

\*Кристаллический порошок проявляет полиморфизм. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, растворим в метаноле, мало растворим в спирте 96%.

**Подлинность**

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

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

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

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора субстанции, 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 4,5 до 6,5 (25 % раствор субстанции в воде, свободной от диоксида углерода , ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 14 мл триэтиламина, 5,7 мл уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор А—уксусной кислоты раствор 1 М—ацетонитрил—вода 2,5:3,5:110:884.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цефоперазона дигидрата (А).* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца цефоперазона дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворят в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца цефоперазона дигидрата (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания цефоперазона натрия. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цефоперазона дигидрата (Б), раствор стандартного образца цефоперазона дигидрата (А) и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединения*. Цефоперазона натрия – около 15 мин

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата (А):

–  *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) цефоперазона натрия должен быть не более 1,6;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика цефоперазона натрия должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙100∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10000}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика цефоперазона на хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца цефоперазона дигидрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата Б (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод К. Фишера) Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,0005 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 2,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 50 мг цефоперазона натрия в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более0,05 ЕЭ на 1 мг цефоперазона натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца цефоперазона дигидрата (А) и испытуемый раствор.

Содержание цефоперазона натрия C25H26N9NaO8S2 в субстанции в процентах ($X$) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика цефоперазона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цефоперазона на хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цефоперазона дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефоперазона в стандартном образце цефоперазона дигидрата, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | 667,6 | **–** | молекулярная масса натрия; |
|  | 645,7 | **–** | молекулярная масса цефоперазона. |

**Хранение**. В защищённом от света месте, при температуре от +2 до +8 °С.

\*Приводится для информации.