МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефоперазон натрия+Сульбактам натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Цефоперазон+Сульбактам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Cefoperazonum natricum+Sulbactamum natricum, pulvis pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводиться впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цефоперазон натрия+сульбактам натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит цефоперазон натрия в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110 % от заявленного количества цефоперазона C25H27N9O8S2.

Содержит сульбактам натрия в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110 % от заявленного количества сульбактама C8H10NO5S.

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

Подлинность

*1.* *ВЭЖХ.* Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков цефоперазона и сульбактама на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

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

**Прозрачность раствора**. 10 % раствор препарата в воде, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 6,5 (25 % раствор препарата в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Время растворения.** Не более 3 мин (ОФС «Время растворения»). К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**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»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 3,3 мл тетрабутиламмония гидроксида раствора 40 % в 900 мл воды, доводят значение рН до 4,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 12,5 мг цефоперазона и 12,5 мг сульбактама, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца цефоперазона дигидрата и около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца сульбактама помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси В сульбактама, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь В сульбактама (6-аминопенициллановая кислота): (2*S*,5*R*,6*R*)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота, CAS 551-16-6.

*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, 220 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 17 мин. |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Сульбактам – 1 (около 2,8 мин); цефоперазон – около 3,5 мин; примесь В сульбактама – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси В сульбактама и сульбактама должно быть не менее 2,0;

– *разрешение (RS)* между пиками цефоперазона и сульбактама должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* цефоперазона и сульбактама должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площадей пиков цефоперазона и сульбактама должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам цефоперазона и сульбактама, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* пиков цефоперазона и сульбактама должно быть не менее 10.

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 1,0 %;

– сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика цефоперазона на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

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

**2-Этилгексановая кислота.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение 2-этилгексановой кислоты»).

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют точную навеску порошка, соответствующую 0,5 г цефоперазона и 0,5 г сульбактама.

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 25 мг цефоперазона в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,125 ЕЭ на 1 мг цефоперазона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (RS)* между пиками цефоперазона и сульбактама должно быть не менее 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* цефоперазона должен быть не более 2,0;

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* сульбактама должен быть не более 2,0;

– относительное стандартное отклонение площадей пиков цефоперазона и сульбактама должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам цефоперазона и сульбактама, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание цефоперазонаC25H27N9O8S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика цефоперазонана хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика цефоперазонана хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а1* | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца цефоперазона дигидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание цефоперазона в стандартном образце цефоперазона дигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество цефоперазона в одном флаконе, мг. |

Содержание сульбактама C8H11NO5Sв препарате в процентах (*X*) от заявленного количества вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сульбактама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика сульбактама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца сульбактама, мг; |
|  | *P* | – | содержание сульбактама в стандартном образце сульбактама, %. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».