МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Цефтазидим, ФС**

**порошок для приготовления**

**раствора для внутривенного и**

**внутримышечного введения**

**Цефтазидим,**

**порошок для приготовления**

**раствора для внутривенного и**

**внутримышечного введения**

**Ceftazidimum,**

**pulvis ad praeparationem solutionis**

**pro injectione intravenosa et**

**intramusculari Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат цефтазидим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и нижеприведенным требованиям. Представляет собой смесь цефтазидима пентагидрата и натрия карбоната.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества цефтазидима C22H22N6O7S2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Порошки».

**Подлинность**

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

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

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

**Время растворения.** Не более 5 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.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата 10 % в воде, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора препарата, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 425 нм, не должна превышать 0,5 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 5,0 до 7,5 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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»).

***Примесь F***

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Растворитель.* Фосфатный буферный раствор рН 7,0 (4)—вода 1:9.

*Буферный раствор.* Растворяют 28,8 г аммония дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 7,00±0,05 аммиака раствором, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 8:24:68.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка, соответствующую около 0,5 г цефтазидима, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 г пиридина, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 20,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора буферным раствором до метки.

Примечание.

Примесь F: пиридин, CAS 110-86-1.

*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, 255 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси F и цефтазидима должно быть не менее 7,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику пиридина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* Площадь пика примеси F не должны превышать более чем в 6 раз площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

***Другие примеси***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 3,6 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и 1,4 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,40±0,05 фосфорной кислотой разведённой 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка, соответствующую около 0,15 г цефтазидима пентагидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, суспендируют с 5,0 мл ацетонитрила, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 5,0 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают около 3 мг цефтазидима для идентификации пиков, содержащего примеси А и G, суспендируют с 0,5 мл ацетонитрила, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для идентификации пика примеси В.* Подвергают 5,0 мл испытуемого раствора ультрафиолетовому излучению при длине волны 254 нм в течение 24 ч.

Примечание.

Примесь А: (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетамидо]-8-оксо-3-[(пиридин-1-ий-1-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоксилат, CAS 1000980-60-8;

примесь В: (6*R*,7*R*)-7-[(2*E*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетамидо]-8-оксо-3-[(пиридин-1-ий-1-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат, CAS 97148-38-4;

примесь G: 2-({[(1*Z*)-1-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-оксо-2-[(2-оксоэтил)амино]этилиден]амино}окси)-2-метилпропановая кислота, CAS 194241-83-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 4 | 96 → 89 | 4 → 11 |
| 4 – 5 | 89 | 11 |
| 5 – 8 | 89 → 84 | 11 → 16 |
| 8 – 11 | 84 → 80 | 16 → 20 |
| 11 – 15 | 80 → 50 | 20 → 50 |
| 15 – 18 | 50 → 20 | 50 → 80 |
| 18 – 22 | 20 | 80 |

Хроматографируют раствор для идентификации пика примеси В, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Цефтазидим – 1 (около 8 мин); примесь F – около 0,4; примесь G – около 0,8; примесь А – около 0,9; примесь В – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси А и цефтазидима должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

-*фактор асимметрии пика* *(AS)* цефтазидима должен быть не более 1,5;

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

-*эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику цефтазидима, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси G умножается на 3,0.

*Допустимое содержание примесей:*

- площади пиков каждой из примесей A, B и G не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика цефтазидима на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в пять раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пик примеси F и пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 13,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,3 г (точная навеска) препарата сушат при температуре 25 °С и остаточном давление 0,67 кПа в течение 4 ч, полученный остаток нагревают при температуре 100 °С и остаточном давление 0,67 кПа в течение 3 ч.

**Однородность массы.** В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 70 мг цефепима в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 4,3 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и 2,7 г калия дигидрофосфата, растворяют в 980 мл воды и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка, соответствующую около 25 мг цефтазидима, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца цефтазидима.* Около 29 мг (точная навеска) стандартного образца цефтазидима помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 5 мг цефтазидима для идентификации пиков, содержащего примеси А и G, растворяют в 5,0 мл ПФ.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель гексилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 245 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца цефтазидима и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Цефтазидим – 1 (около 4,5 мин); примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси А и цефтазидима должно быть не менее 1,5.

Содержание цефтазидима C22H22N6O7S2 в одном флаконе в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика цефтазидима на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цефтазидима на хроматограмме раствора стандартного образца цефтазидима; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца цефтазидима, мг; |
|  | *P* | − | содержание цефтазидима в стандартном образце цефтазидима, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество цефтазидима в одном флаконе, мг. |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого флакона, мг. |

**Хранение**. В сухом, защищённом от света месте.