**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Цефтазидима пентагидрат ФС**

**Цефтазидим**

**Ceftazidimum pentahydricum Вводится впервые**

(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-2-ен-2-карбоксилат пентагидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C22H22N6O7S2·5H2O | М.м. 636,7 |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % цефтазидима C22H22N6O7S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Мало растворим в метаноле и воде, практически нерастворим в спирте 96 % и ацетоне.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цефтазидима.

*2. 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»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,25 г субстанции в 50,0 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 4,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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.* Около 0,5 г субстанции 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 площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

***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.* Около 0,15 г субстанции 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.* Около 13 мг цефтазидима для идентификации пиков, содержащего примеси А и G, растворяют в 2,0 мл воды.

*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 составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 13,0 % до 15,0 %.(ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

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

**\*Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (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.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца цефтазидима.* Около 25 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 13 мг цефтазидима для идентификации пиков, содержащего примеси А и G, растворяют в 3,0 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 субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



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

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

\* Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.