**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефоперазон натрия** |  | **ФС** |
| **Цефоперазон** |  |  |
| **Cefoperazonum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C25H26N9NaO8S2 | М.м. 667,65 |
| [62893-20-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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.

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

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен. Кристаллический порошок проявляет полиморфизм.

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

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 цефоперазона натрия.

*2. 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»).

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

ИСПЫТАНИЯ

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

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность раствора субстанции, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в максимуме поглощения при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 1 см не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН раствора.** От 4,5 до 6,5 (25 % раствор субстанции в воде, 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.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца цефоперазона дигидрата, растворяют 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 пика цефоперазона. |

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

*Время удерживания соединения*. Цефоперазон – около 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата А:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) цефоперазона должен быть не более 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать 1,5  площади пика цефоперазона на хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата Б (не более 1,5%);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 4,5 площади пика цефоперазона на хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата Б (не более 4,5 %).

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

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1) Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,0005 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А), в зольном остатке, полученном после сжигания 2,0 г субстанции.

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

**Ацетон.** Не более 2 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,35 г ацетона и доводят объём водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл, помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём тем же растворителем до метки.

По 1,0 мл испытуемого раствора помещают в 4 мерные колбы вместимостью 5 мл, в 1 колбе доводят объём водой до метки, во 2 колбу прибавляют 1 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки, в 3 колбу прибавляют 2 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки, в 4 колбу прибавляют 3 мл стандартного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 30 м × 0,53 мм, покрытая слоем поли(цианопропилфенил)(6)(метил)(94) силоксана,3,0 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | азот для хроматографии; |
| Температура колонки | 40 °С в течение 10 мин. |

Для проведения статического парафазного анализа камеру с испытуемым образцом предварительно термостатируют при температуре 110 °С в течение не менее 15 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками основным пиком и пиком ацетона должно быть не менее 1,0;

Строят калибровочный график зависимости площади пика ацетона от его концентрации. Определяют параметры линейной регрессии.

Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,95.

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию ацетона в испытуемом растворе.

Содержание ацетона в субстанции в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙Р∙10∙100}{a\_{1}∙1000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация ацетона в испытуемом растворе, определённая по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *Р* | – | чистота ацетона, %. |

**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 более0,55 ЕЭ на 1 мг цефоперазона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца цефоперазона дигидрата А и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата А:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цефопераноза должно быть не более 1,0 % (6 введений).

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика цефоперазона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика цефоперазона на хроматограмме раствора стандартного образца цефоперазона дигидрата А; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца цефоперазона дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание цефоперазона в фармакопейном стандартном образце цефоперазона дигидрата, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | 667,65 | **–** | молекулярная масса цефоперазона натрия; |
|  | 645,67 | **–** | молекулярная масса цефоперазона. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте, при температуре от 2 до 8 °С.

\*Приводится для информации.

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

\*\*\*Проводят для субстанции, которая в процессе производства подвергается стерилизации.