**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| ФС.0.0.0000 |
| **ЦЕФТАЗИДИМ ПЕНТАГИДРАТ** |
| *Ceftazidimum pentahydricum* |
| Ceftazidime pentahydrate |
|  |
| C22H22N6O7S2·5H2O | *M*r 637 |
| [78439-06-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-[(1-карбокси-1-метилэтокси)имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(пиридин-1-ий-1-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат пентагидрат.

Полусинтетическая субстанция, полученная из продукта ферментации.

*Содержание:* от 95,0 % до 102,0 % в пересчёте на безводную и свободную от остаточных органических растворителей субстанцию.

СВОЙСТВА

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

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

Растворяется в растворах кислот и щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

**ИК-спектрометрия** *(ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).*

*Образец сравнения:* фармакопейный стандартный образец *цефтазидима*.

*Требование:* инфракрасный спектр испытуемого образца должен соответствовать инфракрасному спектру фармакопейного стандартного образца *цефтазидима*.

ИСПЫТАНИЯ

**Раствор S.** 0,25 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида* и доводят объём раствора тем же растворителем до 50 мл.

**Прозрачность раствора** *(ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).* Раствор S должен быть прозрачным.

**Цветность раствора** *(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).* Раствор S должен быть бесцветным.

**pH** *(ОФС «Ионометрия», метод 3)*. От 3,0 до 4,0. Определение проводят с использованием раствора S.

**Родственные примеси.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).*

*Испытуемый раствор*. 0,150 г испытуемого образца суспендируют в 5 мл *ацетонитрила*, растворяют в *воде* и доводят объём раствора водой до 100 мл.

*Раствор сравнения (а).* К 1,0 мл испытуемого раствора прибавляют 5,0 мл *ацетонитрила* и доводят *водой* до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят *водой* до объёма 5,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* Для приготовления примеси B *in situ* 5 мл испытуемого раствора подвергают воздействию УФ-света при длине волны 254 нм в течение около 24 ч.

*Раствор сравнения (с).* Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом *цефтазидима для идентификации пика*, содержащего примеси A и G растворяют в *воде* и доводят объём раствора тем же растворителем до 2,0 мл.

Примечание

Примесь A (Δ-2-цефтазидим): (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[(1-карбокси-1-метилэтокси)имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(пиридин-1-ий-1-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-3-ен-2-карбоксилат.

Примесь B: (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[(1-карбокси-1-метилэтокси)имино]ацетил]амино]-8-оксо-3-[(пиридин-1-ий-1-ил)метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат.

Примесь F: пиридин.

Примесь G: 2-[[[(1*Z*)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[(2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтилиден]амино]окси]-2-метилпропановая кислота.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии* с размером частиц 5 мкм;

-*температура колонки:* 40 °С;

- *подвижные фазы:*

-*подвижная фаза А:* раствор, содержащий 3,6 г/л *динатрия гидрофосфата додекагидрата* и 1,4 г/л *калия дигидрофосфата*, рН которого предварительно доводят раствором *фосфорной кислоты разведённой 10 %* (*об/об*) до 3,4;

-*подвижная фаза Б: ацетонитрил для хроматографии*;

- *режим градиентного элюирования:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Время****(мин)** | **Подвижная фаза А****(% *об/об*)** | **Подвижная фаза Б** **(% *об/об*)** |
| 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 |

*- скорость подвижной фазы:* 1,3 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический; длина волны 254 нм;

- *вводимый объём пробы:* 10 мкл.

*Идентификация примесей:* для идентификации пиков примесей A и G используют хроматограмму раствора сравнения (с) и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *цефтазидима для идентификации пика*; для идентификации пика примеси B используют хроматограмму раствора сравнения (б).

*Относительное время удерживания* (время удерживания цефтазидима – около 8 мин)*:* примесь F – около 0,4; примесь G – около 0,8; примесь A – около 0,9; примесь B – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (с)):

- *разрешение (R*S*):* не менее 4,0 между пиками цефтазидима и примеси A.

*Пределы содержания примесей:*

*- поправочный коэффициент:* для расчёта содержания умножают площадь пика примеси G на 3,0;

- *примеси* *A, B, G:* для каждой примеси не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,2 %);

*- неидентифицированные примеси:* для каждой примеси не более
0,5-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,10 %);

- *сумма примесей:* не более чем в 5 раз больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (1,0 %);

- *неучитываемый предел:* в 0,25 раза больше площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (0,05%); не учитывают пик примеси F.

**Примесь F.** Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).*

*Все растворы готовят непосредственно перед использованием.*

*Буферный раствор*. Готовят 10 % (*об/об*) *фосфатный буферный раствор рН 7,0 (4)*.

*Испытуемый раствор*. 0,500 г испытуемого образца растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же раствором до 100,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 1,00 г *пиридина* растворяют в *воде* и доводят тем же растворителем до объёма 100,0 мл. 5,0 мл этого раствора доводят *водой* до объёма 200,0 мл. 1,0 мл полученного раствора разбавляют буферным раствором до объёма 100,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* 1 мл испытуемого раствора доводят буферным раствором до объёма 200 мл. К 1 мл полученного раствора прибавляют 20 мл раствора сравнения (а) и разбавляют буферным раствором до объёма 200 мл.

*Условия хроматографирования:*

-*колонка:* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии* с размером частиц 5 мкм;

-*подвижная фаза:* смешивают 8 объёмов раствора 28,8 г/л *аммония дигидрофосфата*, рН которого предварительно доводят раствором *аммиака* до 7,0, 24 объёма *ацетонитрила* и 68 объёмов *воды*;

-*скорость подвижной фазы:* 1,0 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический; длина волны 255 нм;

- *вводимый объём пробы:* 20 мкл;

- *время хроматографирования:* 10 мин.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (б)):

- *разрешение (R*S*):* не менее 7,0 между пиками цефтазидима и примеси F.

*Предел содержания примеси:*

- *примесь F:* не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (а) (500 ppm).

**Остаточные органические растворители** *(ОФС «Остаточные органические растворители»).*

**Вода** *(ОФС «Определение воды», метод 1).* От 13,0 % до 15,0 %.

Определение проводят с использованием 0,100 г испытуемого образца.

**Микробиологическая чистота**. Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на микробиологическую чистоту.

Испытание проводят для нестерильных субстанций.

**Стерильность** *(ОФС «Стерильность»).* Испытуемый образец должен выдерживать требования испытания на стерильность.

Испытание проводят для стерильных субстанций.

**Бактериальные эндотоксины** *(ОФС «Бактериальные эндотоксины»)*. Менее 0,10 МЕ/мг. Испытание проводят в случае, если субстанция предназначена для использования в производстве лекарственных препаратов для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод ВЭЖХ *(ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).*

*Испытуемый раствор*. 25,0 мг испытуемого образца растворяютв подвижной фазе и доводят объём раствора подвижной фазой до 25,0 мл.

*Раствор сравнения (а).* 25,0 мг фармакопейного стандартного образца *цефтазидима* растворяютв подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объёма 25,0 мл.

*Раствор сравнения (б).* Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом *цефтазидима для идентификации пика*, содержащего примеси A и G растворяют в подвижной фазе и доводят подвижной фазой до объёма 3,0 мл.

*Условия хроматографирования:*

- *колонка:* длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем гексилсилильным для хроматографии* с размером частиц 5 мкм;

*- подвижная фаза:* 4,3 г *динатрия гидрофосфата додекагидрата* и 2,7 г *калия дигидрофосфата* растворяют в 980 мл *воды* и прибавляют 20 мл *ацетонитрила*;

*- скорость подвижной фазы:* 2,0 мл/мин;

- *детектор:* спектрофотометрический; длина волны 245 нм;

- *вводимый объём пробы:* 20 мкл;

- *время хроматографирования:* 6 мин.

*Относительное время удерживания* (время удерживания цефтазидима – около 4,5 мин)*:* примесь A – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы* (раствор сравнения (б)):

- *разрешение (R*S*):* не менее 1,5 между пиками цефтазидима и примеси A.

Содержание C22H22N6O7S2 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙25∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика цефтазидима на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика цефтазидима на хроматограмме раствора сравнения (а); |
|  | *а*1 | – | навеска испытуемого образца, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца, мг; |
|  | *P* | – | содержание цефтазидима в фармакопейном стандартном образце *цефтазидима*, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в испытуемом образце, % |

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке.

Если субстанция стерильная, её хранят в стерильной герметичной упаковке с контролем первого вскрытия.