**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Имипенем моногидрат ФС**

**Имипенем**

**Imipenemum monohydricum Вводится впервые**

(5*S*,6*S*)-6-[(*R*)-1-Гидроксиэтил]-3-({2-[(иминометил)амино]этил}сульфанил)-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C12H17N3O4S∙H2O | М.м. 317,36 |

Субстанция представляет собой полусинтетический антибиотик из группы карбапенемов, полученный из продуктов брожения.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % имипенема C12H17N3O4S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. От белого до желтоватого цвета порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Мало растворим в воде и метаноле.

**Подлинность.***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 имипенема.

**Удельное вращение**.От +90 до +95 в пересчете на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,125 г субстанции, растворяют в фосфатном буферном растворе рH 7,0 (3) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

**\*\*Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 50 мл фосфатного буферного раствора рH 7,0 (3) должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном 6 подходящего цвета (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

 **рН.** От 4,5 до 7,5 (0,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор рН 7,3.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 0,32 г натрия дигидрофосфата безводного и 1,04 г динатрия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 7,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 6,8.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 0,11 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % 6,8±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор рН 6,8 0,7:99,3.

 *Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 7,3 0,7:99,3.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 7,3 25:75.

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

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца имипенема.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца имипенема, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг субстанции и растворяют в 8 мл смеси серная кислота разведённая 9,8 %—вода 1:200, оставляют на 5 мин. В полученном растворе растворяют 10 мг натрия карбоната и доводят объем раствора водой до метки.

 Примечание

 Примесь А (тиенамицин): (5*S*,6*S)*-3-[(2-аминоэтил)сульфанил]-6-[(*R*)-1-гидроксиэтил]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гетп-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 59995-64-1.

Примесь B (имипенемовая кислота): (2*R*,4*RS*)-2-[(1*S*,2*R*)-2-гидроксипропил-1-карбокси]-4-({2-[(иминометил)амино}этил]сульфанил)-3,4-дигилро-2*Н*-пиррол-5-карбоновая кислота, CAS 1197869-90-1.

 Хроматографические условия

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура инжектора | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм. |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-9 | 100 | 0 |
| 9-24 | 100→68 | 0→32 |
| 24-24,5 | 68→50 | 32→50 |
| 24,5-29 | 50 | 50 |

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

 *Идентификация примесей*. Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используется для идентификации пиков эпимеров примеси В.

*Относительное время удерживания соединений.* Имипенема – 1 (около 8 мин); эпимер I примеси B – около 0,33, эпимер II примеси B – около 0,35, примесь A – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме для проверки разделительной способности хроматографической системы, отношение *максимум/минимум (p/v)* между пиками эпимера I и II примеси B должно быть не менее 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси A умножается на 2,4.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙4},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика каждой из примесей имипенема на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика имипенема на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца имипенема, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание имипенема в стандартном образце имипенема, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

 – примесь A – не более 1,0 %;

 – примесь B – не более 0,3 % каждый эпимер;

 – любая другая примесь – не более 0,10 %;

 – сумма примесей – не более 1,5 %.

 Не учитывают примеси менее 0,05 %.

 **Вода.** От 5,0 % до 8,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг имипенема (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

\*\***Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 10 мг имипенема в 0,5 мл натрия хлорида 0,9 % на мышь, внутривенно со скоростью 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

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

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Содержание имипенема субстанции в процентах ($X$) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

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

 **Хранение**. В герметичной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С.

\*Приводится для информации.

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