**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Имипенем+[Циластатин натрия], порошок для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Имипенем+[Циластатин], порошок для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Imipenemum+[Cilastatinum natricum], pulvis pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат имипенем+[циластатин натрия], порошок для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит:

− имипенема моногидрат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества имипенема C12H17N3O4S;

− циластатин натрия в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества циластатина C16H26N2O5S.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков имипенема и циластатина на хроматограмме стандартного раствора А (раздел «Количественное определение»).

Время растворения. Не более 12 мин (ОФС «Время растворения»). Содержимое флакона растворяют в объёме растворителя, указанном в инструкции по медицинскому применению.

**Прозрачность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 или GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

рН. От 6,5 до 8,5 (раствор, полученный в испытании «Время растворения», 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»).

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,135 г калия дигидрофосфата 900 мл воды, доводят значение рН до 6,8±0,1 фосфорной кислоты раствором 0,5 М или натрия гидроксида раствором 0,5 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,0 г натрия гексансульфоната, растворяют в буферном растворе, доводят значение рН до 6,8±0,1 фосфорной кислоты раствором 0,5 М или натрия гидроксида раствором 0,5 М и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор натрия гидрокарбоната.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г натрия гидрокарбоната, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одного флакона суспендируют в объёме натрия хлорида раствора 0,9 %, указанном в инструкции по медицинскому применению, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл с помощью буферного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят буферным раствором до концентрации имипенема и циластатина около 0,5 мг/мл.

*Стандартный раствор А.* Около 13 мг (точная навеска) стандартного образца имипенема моногидрата и около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца циластатина аммония помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл натрия хлорида раствора 0,9 %, 0,5 мл раствора натрия гидрокарбоната, 15 мл буферного раствора, обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* Растворяют 5 мг стандартного образца имипенема моногидрата в 10 мл буферного раствора, доводят значение рН до 10,0±0,1 натрия гидроксида раствором 0,2 М, выдерживают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 5 мин и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора Б и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

 Примечание

 Примесь А имипенема (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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика циластатина.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для идентификации пиков, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А имипенема используется хроматограмма раствора для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений.* Имипенем – 1 (около 6 мин); примесь А имипенема – около 0,9; циластатин – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для идентификации пиков *разрешение (RS)* между пиками примеси А имипенема и имипенема должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

− *разрешение (RS)* между имипенема и циластатина должно быть не менее 4,0;

− *относительное стандартное отклонение* площадей пиков имипенема и циластатина должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика имипенема должно быть не менее 10.

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика имипенема на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца имипенема моногидрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание имипенема в стандартном образце имипенема моногидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество имипенема в одном флаконе, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

− примесь А имипенема - не более 1,7 %;

− любая другая примесь - не более 1,0 %;

− сумма примесей - не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика имипенема на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 0,1 г (точная навеска) препарата высушивают в вакууме при температуре 60±1 °С и остаточном давлении 5 мм рт. ст. в течение 3 ч.

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

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 20 мг суммы действующих веществ в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

Хроматографируют стандартный раствор А и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора А:

− *разрешение (RS)* между имипенема и циластатина должно быть не менее 4,0;

− *фактор асимметрии* *(AS)* пиков имипенема и циластатина должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площадей пиков имипенема и циластатина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание имипенема C12H17N3O4S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика имипенема на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика имипенема на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца имипенема моногидрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание имипенема в стандартном образце имипенема моногидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество имипенема в одном флаконе, мг. |

Содержание циластатина C16H26N2O5S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика циластатина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика циластатина на хроматограмме стандартного раствора А; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца циластатина аммония, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание циластатина в стандартном образце циластатина аммония, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество циластатина в одном флаконе, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».