**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Цефепима дигидрохлорид моногидрат ФС**

**Цефепим**

**Cefepimi dihydrochloridum monohydricum Вводится впервые**

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-[(1-метилпирролидин-1-ий-1-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата дигидрохлорид моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C19H24N6O5S2·2HCl·H2O | М.м. 571,5 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % цефепима дигидрохлорида C19H24N6O5S2·2HClв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

**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 цефепима дигидрохлорида моногидрата.

*2.* *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика цефепима на хроматограмме раствора стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата (раздел «Количественное определение»).

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

**Удельное вращение.** От +39 до +47 в пересчёте на безводное (0,3 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 1,6 до 2,1 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

***1. Примесь G.*** Не более 0,5 %.

Все растворы используют сразу после приготовления.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—азотной кислоты 0,01 М раствор 1:100. Фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм.

*Растворитель.* Азотной кислоты 0,01 М раствор.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор N-метилпирролидина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,25 г (точная навеска) *N*-метилпирролидина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,25 г пирролидина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Смешивают 5,0 мл полученного раствора и 5,0 мл раствора *N*-метилпирролидина.

Примечание

 Примесь G: 1-метилпирролидин, CAS 120-94-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, катионообменная смола (1), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,1-кратное от времени удерживания пика цефепима. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор *N*-метилпирролидина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Цефепим – 1 (около 50 мин).

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками пирролидина и примеси G должно быть не менее 3.На хроматограмме раствора *N*-метилпирролидина:

 - *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси G должен быть не более 2,5;

 - *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси G должно быть не более 5,0 % (6 введений).

 Содержание примеси G в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙2∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}}{S\_{0}∙a\_{1}∙5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси G на хроматограмме раствора *N*-метилпирролидина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, г; |
|  | *а*0 | – | навеска *N*-метилпирролидина, г. |

***2. Другие примеси***

Все растворы используют сразу после приготовления или хранят при температуре 4-8 °С не более 12 ч.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,68 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 5,00±0,05 калия гидроксида раствором 0,5 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил— буферный раствор 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил— буферный раствор 500:500.

*Испытуемый раствор.* Около 70 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 50,0 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком в течение 30 с, и перемешивают в течение 5 мин.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца цефепима примеси Е.* В мерную колбу вместимость 25 мл помещают 2 мг стандартного образца цефепима примеси Е, растворяют в ПФАидоводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 7 мг стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата для проверки пригодности, содержащего примеси А, В, F, растворяют в ПФАи доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание.

Примесь А: (6*R*,7*R*)-7-[(2*E*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-[(1-метилпирролидин-1-ий-1-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат, CAS 149261-27-8;

примесь В: (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-[(2*Z*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-1,3-тиазол-4-ил]-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-[(1-метилпирролидин-1-ий-1-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат, PubChem 71313230;

примесь Е: (6*R*,7*R*)-7-Амино-3-[(1-метилпирролидин-1-ий-1-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат, CAS 103296-32-8;

примесь F: (6*R*,7*R*)-7-[(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(метоксиимино)ацетамидо]-3-[(1-метилпирролидин-1-ий-1-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксамидо]-3-[(1-метилпирролидин-1-ий-1-ил)метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат (катион), PubChem 71314606.

*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, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 | 0 |
| 10 – 30 | 100 → 50 | 0→ 50 |
| 30 – 35 | 50 | 50 |
| 35 – 36 | 50 → 100 | 50 → 0 |
| 36 – 45 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца цефипима примеси Е, раствор сравнения и испытуемый раствор.

 *Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, F используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси Е используется хроматограмма раствора стандартного образца цефипима примеси Е.

*Относительное время удерживания соединений*. Цефепим – 1 (около 7 мин); примесь E – около 0,4; примесь F – около 0,8; примесь А – около 2,5; примесь B – около 4,1.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками цефипима и примеси F должно быть не менее 1,5.

 *Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси А, В – 1,4; примесь Е–1,8.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площади пиков каждой из примесей B и F не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси Е не должна более чем в 0,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна более чем в 0,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Вода.** От 3,0 до 4,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,4 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**\*Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 20 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,04 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА.

*Раствор стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата*. Растворяют около 70 мг (точная навеска) стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата в 50,0 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком в течение 30 с, и перемешивают в течение 5 мин.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 1,4-кратное от времени удерживания пика цефепима. |

Хроматографируют раствор стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата и испытуемый раствор.

Содержание цефепима дигидрохлорида C19H24N6O5S2·2HCl в субстанции в процентах в пересчёте в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

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

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

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