МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дорипенем моногидрат** |  | **ФС.2.1.0419** |
| **Дорипенем** |  |  |
| **Doripenemum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H24N4O6S2·H2O | М.м. 438,52  |
| [364622-82-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-3-({(3*S,*5*S*)-5-[(сульфамоиламино)метил]пирролидин-3-ил}сульфанил)-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота моногидрат.

# Содержитне менее 98,0 % и не более 102,0 % дорипенема C15H24N4O6S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**.Белый или белый с желтоватым или коричневатым оттенком порошок.

**Растворимость**.Умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца дорипенема моногидрата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От +30,0 до +40,0 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

**Цветность раствора**.Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 4,5 до 6,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,04 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор дикалия гидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,61 г дикалия гидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* Доводят значение pH калия дигидрофосфата раствором дикалия гидрофосфатом до 5,65.

*Подвижная фаза А (ПФА*). Ацетонитрил—буферный раствор 30:970.

*Подвижная фаза Б (ПФБ*). Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца дорипенема моногидрата А.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 25 мг фармакопейного стандартного образца дорипенема моногидрата и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца дорипенема моногидрата Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4 мл раствора стандартного образца дорипенема моногидрата (А) и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца дорипинема моногидрата Б и доводят объём водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм;  |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 100 | 0 |
| 15–45 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 45–50 | 50 → 0 | 50 → 100 |
| 50–55 | 0 | 100 |
| 55–60 | 0 → 100 | 100 → 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца дорипенема моногидрата Б и испытуемый раствор.

*\*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* дорипенема должен быть не более 1,3;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дорипенема должно быть не более 5,0 % (6 введений);

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙4∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙20∙50},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дорипенема на хроматограмме раствора стандартного образца дорипенема моногидрата (Б);  |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг;  |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца дорипенема моногидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание дорипенема в фармакопейном стандартном образце дорипенема моногидрата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

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

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Вода.** От 3,9 % до 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,3 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

**Аномальная токсичность**.Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза –6,0 мг дорипенема в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь, внутривенно. Срок наблюдения –48 ч.

**Бактериальные эндотоксины**.Не более 0,35 ЕЭ на 1 мг дорипенема (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 90 мл калия дигидрофосфата раствора 0,02 М и доводят значение pH дикалия гидрофосфата раствором 0,02 М до 5,65, переносят 100 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза*. Ацетонитрил—буферный раствор 30:970.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | подбирают таким образом, чтобы время удерживания дорипенема составляло около 15 мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 300 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дорипенема моногидрата А (раздел «Родственные примеси») и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца дорипенема моногидрата А:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* дорипенема должен быть не более 1,3;

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

Содержание дорипенема C15H24N4O6S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200∙100∙420,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙(100-W)∙438,5 },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дорипенема на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика дорипенема на хроматограмме раствора стандартного образца дорипенема моногидрата (А); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца дорипенема моногидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание дорипенема в фармакопейном стандартном образце дорипенема моногидрата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | 420,5 | – | молекулярная масса дорипенема; |
|  | 438,5 | – | молекулярная масса дорипенема моногидрата. |

ХРАНЕНИЕ

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

\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.