**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Имипенем моногидрат** |  | **ФС.2.1.0423** |
| **Имипенем** |  |  |
| **Imipenemum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H17N3O4S∙H2O | М.м. 317,36 |
| [74431-23-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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.

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.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого или почти белого до светло-жёлтого цвета порошок.

\*Гигроскопичен.

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

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 стандартного образца имипенема моногидрата.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Прозрачность раствора**. Опалесценция раствора 0,5 г субстанции в 50 мл фосфатного буферного раствора рH 7,0 не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,32 г натрия дигидрофосфата безводного и 1,04 г динатрия гидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 7,3, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор* *динатрия гидрофосфата безводного.* Растворяют 0,11 г динатрия гидрофосфата безводного в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 6,8, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил — раствор динатрия гидрофосфата безводного 7:993.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор 7:993.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 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 25 мг (точная навеска) фармакопейного 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 4:800, оставляют на 5 мин. В полученном растворе растворяют 10 мг натрия карбоната и доводят объём 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 [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 [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.

*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.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками эпимера I и II примеси B должно быть не менее 2,0.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика имипенема на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать 0,3 площади пика имипенема на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади пика имипенема на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 1,5 площади пика имипенема на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади пика имипенема на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 5,0 % до 8,0 %. (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции. Используйте йодосернистый реагент, содержащий имидазол вместо пиридина и чистый контейнер для каждого определения.

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

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

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

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Хроматографируют раствор стандартного образца имипенема и испытуемый раствор.

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

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

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, при температуре от 2 до 8 °С. Если вещество стерильное, хранить в стерильной, герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

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