**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Меропенема тригидрат** |  | **ФС.2.1.0463** |
| **Меропенем** |  |  |
| **Meropenemum trihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C17H25N3O5S·3H2O | М.м. 437,51 |
| [119478-56-7] | М.м 383,46 (безводный) |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Гидроксиэтил]-3-{[(3*S*,5*S*)-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты тригидрат.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % меропенема в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 % и в метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца меропенема тригидрата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –17 до –21 в пересчёте на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл натрия гидрокарбоната раствора 5 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

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

*Буферный раствор*. К 1,0 мл триэтиламина прибавляют 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 5,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 7:100.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовится непосредственно перед использованием.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки. Раствор хранят при температуре 4 °С в течение 6 ч.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Выдерживают 10 мл испытуемого раствора в течение 20 мин при температуре 60 °С или в течение 8 ч при комнатной температуре.

Примечание

Примесь А: (4*R*,5*S*)-5-[(1*S*,2*R*)-2-Гидрокси-1-карбоксипропил]-3-{[(3*S*,5*S*)-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-4-метил-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота [1053703-36-8].

Примесь В: (4*R*,5*S*,6*S*)-3-{[(3*S*,5*S*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-[(2*S*,3*R*)-3-Гидрокси-4-{[(3*S*,5*S*)-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-5-карбокси-3-метил-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил]-бутаноил]-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота [166901-45-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания меропенема. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Меропенем – 1 (около 7 мин); примесь А – около 0,5; примесь В – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и меропенема должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать пятикратную площадь пика меропенема на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

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

- сумма площадей пиков всех примесей (кроме А и В) не должна превышать трёхкратную площадь пика меропенема на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика меропенема на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 11,4 % до 13,4 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (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 – 20 мг меропенема тригидрата в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,125 ЕЭ на 1 мг меропенема тригидрата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Растворы готовятся непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца меропенема тригидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца меропенема тригидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца меропенема тригидрата и испытуемый раствор.

Содержание меропенема C17H25N3O5S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах () вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | – | площадь пика меропенема на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | площадь пика меропенема на хроматограмме раствора стандартного образца меропенема тригидрата; |
|  |  | – | навеска субстанции, мг; |
|  |  | – | навеска фармакопейного стандартного образца меропенема тригидрата, мг; |
|  |  | – | содержание меропенема в фармакопейном стандартном образце меропенема тригидрата, %; |
|  |  | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.