**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Цефепима дигидрохлорид моногидрат** |  | **ФС** |
| **Цефепим** |  |  |
| **Cefepimi dihydrochloridum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H24N6O5S2·2HCl·H2O | М.м. 571,50 |
| [123171-59-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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.

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

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, практически нерастворим 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 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 реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +40 до +45 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 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 Y3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

***1. Примесь G.*** Не более 0,5 %.

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—азотной кислоты 0,01 М раствор 10:1000. 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 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 (примесь G, 1-метилпирролидин [120-94-5]) 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, катионообменная смола сильная (протонированная форма), 5 мкм; |
| 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.

*Время удерживания* цефепима – 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:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси G на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика *N*-метилпирролидина на хроматограмме раствора *N*-метилпирролидина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, г; |
|  | *а*0 | – | навеска *N*-метилпирролидина, г; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в *N*-метилпирролидине, %. |

***2. Другие примеси***

Все растворы готовят непосредственно перед использованием или хранят при температуре 4–8 °С не более 12 ч.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,68 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора калия гидроксида раствором 0,5 М до 5,00. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 70 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, 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 примеси Е.* В мерную колбу вместимость 25 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца 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 фармакопейного стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата для проверки пригодности системы, содержащего примеси А, В, F, растворяют в ПФА и 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 [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.

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 [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).

*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 примеси Е, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*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.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу цефепима дигидрохлорида моногидрата для проверки пригодности системы. Для идентификации пика примеси Е используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси Е.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,4, примесь 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 пика цефепима на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей B и F не должна превышать площадь пика цефепима на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси Е не должна превышать 0,5 площади пика цефепима на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика цефепима на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика цефепима 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 0,4 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (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 3А или 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 – 20 мг цефепима в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Скорость введения 0,1 мл/с. Срок наблюдения – 48 ч.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА.

*Раствор стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 70 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, 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 пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца цефепима дигидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание цефепима дигидрохлорида в фармакопейном стандартном образце цефепима дигидрохлорида моногидрата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной стерильной упаковке, в защищённом от света месте.

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