МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Азитромицин, ФС**

**таблетки Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат азитромицин, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки диспергируемые). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит количество азитромицина дигидрата, эквивалентное не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества азитромицина С38H72N2O12.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

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

**\*Распадаемость.** В соответствии с ОФС «Таблетки».

**\*\*Дисперсность.** В соответствии с ОФС «Таблетки».

**\*\*\*Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях раздела «Количественное определение».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 14,2 г динатрия гидрофосфата растворяют в 500 мл воды, доводят рН раствора до 6,0±0,05 25 % хлористоводородной кислотой и доводят объем водой до 1,0 л; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Растворитель*. 17,5 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 8,0±0,05 фосфорной кислотой и доводят объем водой до 1000 мл. Смешивают 80 объемов полученного раствора и 20 объемов ацетонитрила.

*Раствор А.* 4,4 г дикалия гидрофосфата и 0,5 г натрия октансульфоната растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 8,20±0,05 фосфорной кислотой и доводят объем водой до 1,0 л.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил – метанол – раствор А 9:3:8.

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости, разводят средой растворения до получения концентрации азитромицина около *L/2000* мг/мл, где *L* – заявленное количество азитромицина в одной таблетке, мг.

*Раствор стандартного образца азитромицина (А)*. Из точной навески стандартного образца азитромицина при помощи среды растворения готовят раствор с концентрацией азитромицина около *L/1000* мг/мл, где *L* – заявленное количество азитромицина в одной таблетке, мг.

*Раствор стандартного образца азитромицина (Б)*. Разбавляют раствор стандартного образца азитромицина (А) при помощи растворителя до получения концентрации азитромицина около *L/2000* мг/мл, где *L* – заявленное количество азитромицина в одной таблетке, мг.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 15 × 0,46 см силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 50 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объем пробы |  | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца азитромицина (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца азитромицина (Б):

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) азитромицина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика азитромицина должно быть не более 2,0 %.

Количество азитромицина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика азитромицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика азитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца азитромицина (Б); |
|  | *С*0 | − | концентрация раствора стандартного образца азитромицина, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание азитромицина С38H72N2O12 в стандартном образце азитромицина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество азитромицина в одной таблетке, мг; |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) азитромицина С38H72N2O12.

**Вода.** Азитромицин, таблетки, покрытые оболочкой и азитромицин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой – не более 6,0 %; азитромицин, таблетки диспергируемые – не более 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**\*\*\*\*Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель*. 1,73 г аммония дигидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 10,0±0,05 раствором аммиака концентрированного 25 % и доводят объем раствора водой до 1000 мл. Смешивают 35 объемов полученного раствора, 30 объемов ацетонитрила и 35 объемов метанола.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 1,80 г динатрия гидрофосфата безводного растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 8,9±0,05 раствором фосфорной кислоты разведенной 10 % или раствором натрия гидроксида 10 % и доводят объем раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил – метанол 75:25.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,2 г азитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 22 мл растворителя, обрабатывают в ультразвуковой бане в течение 10 мин, не допуская нагрева выше 25 °С. Далее перемешивают на магнитной мешалке еще 10 мин и доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют или центрифугируют 5 мин при 10000 об/мин.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора доводят растворителем до 100 мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Содержимое флакона со стандартным образцом азитромицина для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в 1,0 мл растворителя при обработке в ультразвуковой бане в течение 5 мин.

*Раствор для идентификации пиков.* 8 мг стандартного образца азитромицина для идентификации пиков растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см с эндкепированным октадецилсилил аморфным кремнеорганическим полимером для масс-спектрометрии, 5 мкм;  |
| Температура колонки |  | 60 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объем пробы |  | 50 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – 25 | 50 → 45 | 50 → 55 | Линейный градиент |
| 25 – 30 | 45 → 40 | 55 → 60 | Линейный градиент |
| 30 – 80 | 40 → 25 | 60 → 75 | Линейный градиент |
| 80 – 81  | 25 → 50 | 75 → 50 | Линейный градиент |
| 81 – 93 | 50 | 50 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор для идентификации пиков, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между высотой пика примеси J и высотой нижней точки линии перегиба между пиками примеси J и примеси F относительно базовой линии должно быть не менее 1,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора для проверки пригодности хроматографической системы и раствора для идентификации пиков.

*Относительные времена удерживания соединений.* Относительные времена удерживания (RRT) приведены в таблице.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | CAS | RRT |
| Примесь А | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,8,10,12,14-пентаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 76801-85-9 | Около 0,83 |
| Примесь В | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-4,10-Дигидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 307974-61-4 | Около 1,31 |
| Примесь С | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 620169-47-3 | Около 0,73 |
| Примесь D | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-14-гидроксиметил-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12-пентаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 612069-26-8 | Около 0,54 |
| Примесь E | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[(3-Амино-3,4,6-тридезокси-β-D-*ксило*-гексопиранозил)окси]-3,4,10-тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 612069-27-9 | Около 0,43 |
| Примесь F | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(*N*-метилформамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 612069-28-0 | Около 0,51 |
| Примесь G | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(4,*N*-диметилбензол-1-сульфонамидо)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 612069-31-5 | Около 1,36 |
| Примесь H | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-{[3-(4-Ацетамидо-*N*-метилбензол-1-сульфонамидо)-3,4,6-тридезокси-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-3,4,10-тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 612069-30-4 | Около 0,79 |
| Примесь I | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(метиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 172617-84-4 | Около 0,61 |
| Примесь J | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10,13-Тетрагидрокси-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 117693-41-1 | Около 0,54 |
| Примесь L | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметилоксо-λ5-азанил)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 90503-06-3 | Около 0,29 |
| Примесь M | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[(3,4,6-тридезокси-3-формамидо-β-D-*ксило*-гексопиранозил)окси]-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 765927-71-7 | Около 0,37 |
| Примесь N | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-11-[(3,4,6-тридезокси-3-оксо-β-D-*ксило*-гексопиранозил)окси]-2-этил-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 612069-25-7 | Около 0,76 |
| Азитро-мицин |  |  | 1,00 |
| Примесь O | (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-3,4,10-Тригидрокси-13-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,6,8,10,12,14-гептаметил-2-пропил-11-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-1-окса-6-азациклопентадекан-15-он | 763924-54-5 | Около 1,23 |
| Примесь P | Неизвестная структура |  | Около 0,92 |

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Примесь | F | L | M | N |
| Поправочный коэффициент | 0,3 | 2,3 | 0,6 | 0,7 |

Для остальных примесей поправочный коэффициент принимается равным 1,0.

Примеси A, B, C, D, G, H, O, P являются технологическими примесями фармацевтической субстанции азитромицина и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся в статье для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси I должна быть не более 0,7 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,7 %);

- суммарная площадь пиков примесей D и J должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси E должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- исправленные площади пиков примесей L, M, N, F должны быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси должна быть не более 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная исправленная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %);

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %), а также пики элюирующиеся до примеси L и после примеси B.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель*. 6,7 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 8,0±0,05 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объем водой до 1000 мл. Смешивают 40 объемов полученного раствора и 60 объемов ацетонитрила.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 6,7 г дикалия гидрофосфата растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора до 11,0±0,05 раствором калия гидроксида 10 % и доводят объем водой до 1000 мл. Смешивают 40 объемов полученного раствора и 60 объемов ацетонитрила.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 50 мг азитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя и обрабатывают в ультразвуковой бане в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры объем раствора доводят растворителем до метки, перемешивают и фильтруют или центрифугируют 5 мин при 10000 об/мин.

*Раствор стандартного образца азитромицина*. Около 53 мг (точная навеска) стандартного образца азитромицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5 мг стандартного образца азитромицина и 5 мг стандартного образца примеси А азитромицина растворяют в 0,5 мл ацетонитрила и доводят растворителем до 10 мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см с октадецилсилил винил полимером для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °С; |
| Скорость потока |  | 1 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца азитромицина и испытуемый раствор.

Время удерживания пика азитромицина составляет около 10 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками азитромицина и примеси А должно быть не менее 3,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика азитромицина должно быть не более 2,0 % (не менее 5 определений).

Содержание азитромицина С38H72N2O12 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика азитромицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика азитромицина на хроматограмме раствора стандартного образца азитромицина; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца азитромицина, мг; |
|  | *P* | − | содержание азитромицина С38H72N2O12 в стандартном образце азитромицина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество азитромицина в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.

\*Контроль по показателю качества «Распадаемость» является обязательным для лекарственного препарата азитромицин, таблетки диспергируемые.

\*\*Контроль по показателю качества «Дисперсность» проводится для лекарственного препарата азитромицин, таблетки диспергируемые.

\*\*\*Контроль по показателю качества «Растворение» проводится для лекарственного препарата азитромицин, таблетки, покрытые оболочкой и азитромицин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

\*\*\*\*\*В случае, если содержание какой-либо неидентифицированной примеси или их сумма влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют «Раствор плацебо». Для приготовления плацебо используют навески всех вспомогательных веществ в том же соотношении, как и при приготовлении препарата. Для проведения испытания готовят «Раствор плацебо» по той же схеме, как описано для «Испытуемого раствора».