МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Азитромицин, ФС**

**лиофилизат для приготовления Вводится впервые**

**раствора для инфузий**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат азитромицин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Препарат получают лиофилизацией из раствора, содержащего необходимое количество азитромицина дигидрата и вспомогательных веществ.

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

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

**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»).

**Время растворения.** К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

Время растворения не должно превышать 1 мин.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,0 до 7,0 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения.** *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**\*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 содержимого флаконов, содержащую около 0,2 г азитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

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 %);

- исправленные площади пиков примесей E, M должны быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- исправленные площади пиков примесей L, 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 трехкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %);

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.

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1,5 мг азитромицина в 0,5 мл раствора натрия хлорида 0,9 % на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

**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 раствором калия гидроксида 10 % и доводят объем водой до 1000 мл. Смешивают 40 объемов полученного раствора и 60 объемов ацетонитрила.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого флаконов, содержащую около 50 мг азитромицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

*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 содержимого флаконов, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца азитромицина, мг; |
|  | *P* | − | содержание азитромицина С38H72N2O12 в стандартном образце азитромицина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество азитромицина в одном флаконе, мг; |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

\*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».