**Азтреонам ФС**

**Азтреонам**

**Aztreonamum Вводится впервые**

|  |
| --- |
| 2-({[(*Z*)-1-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2*S*,3*S*)-2-метил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)]амино}-2-оксоэтилиден]амино}окси)-2-метилпропановая кислота |
|  |
| C13H17N5O8S2 | М.м. 435,4 |

Cодержит не менее 92,0 % и не более 105,0 % азтреонама C13H17N5O8S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** От белого до белого с жёлтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха.

**Растворимость**. Легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в воде и метаноле, очень мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в 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 азтреонама.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика азтреонама на хроматограмме раствора стандартного образца азтреонама (раздел «Родственные примеси»).

 Прозрачность раствора. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл диметилсульфоксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора субстанции, полученного в испытании "Прозрачность раствора", измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 420 нм, не должна превышать 0,06 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

рН. От 2,2 до 2,8 (0,5 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы содержащие азтреонам хранят при температуре +5 °С в защищённом от света месте.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислоты раствором 1 М до 3,0±0,1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 100:400.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца азтреонама и 10 мг стандартного образца *Е*-изомера азтреонама (примесь 1) растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь 1: 2-({[(*E*)-1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2*S*,3*S*)-2-метил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)]амино}-2-оксоэтилиден]амино}окси)-2-метилпропановая кислота, CAS 99341-02-3;

примесь 2: (2*S*,3*S*)-2-(2-{[(*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетамидо)-3-(сульфоамино)бутановая кислота, CAS 87500-74-1;

примесь 3: (2*S*,3*S*)-3-амино-2-(2-{[(*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетамидо)бутановая кислота, CAS 102586-36-7;

примесь 4: 2-({[(Z)-1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2S,3S)-2-метил-4-оксоазетидин-3-ил)]амино}-2-оксоэтилиден]амино}окси)-2-метилпропановая кислота, CAS 102579-59-9;

примесь5: этил[2-({[(*Z*)-1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{[(2*S*,3*S*)-2-метил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-ил)]амино}-2-оксоэтилиден]амино}окси)-2-метилпропаноат], CAS 102579-57-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300×3,9 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Азтреонам – 1; примеси 2 и примеси 3 – около 0,55; примесь 4 – около 1,6; примесь 1 – около 1,8; примесь 5 – около 3,9.

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

– *разрешение (RS)* между пиками азтреонама и *Е*-изомером азтреонама должно быть не менее 2,0;

 – *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) азтреонама должен быть не более 2,0;

 – *относительное стандартное отклонение* площади пикаазтреонама должно быть не более 2,0 %(6 определений).

 Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

– примеси 4 и 5 не более 1,5 % каждая;

– суммарное содержание примесей 2 и 3 не более 1,0 %;

*–* примесь 1 не более 0,5 %;

– любая другая примесь не более 0,10 %;

– суммарное содержание примесей не более 3,0 %.

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца азтреонама.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца азтреонама, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца азтреонама.

Содержание азтреонама C13H17N5O8S2 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

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

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.