МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Азтреонам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Азтреонам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Aztreonami pulvis pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат азтреонам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Препарат представляет собой сухую смесь стерильного азтреонама и L-аргинина.

Содержит не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества азтреонама C13H17N5O8S2.

Содержит не менее 85 % и не более 120 % от заявленного количества L-аргинина C6H14N4O2.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Подлинность

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания первого из двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика азтреонама на хроматограмме раствора стандартного образца азтреонама (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания второго из двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика L-аргинина на хроматограмме раствора стандартного образца L-аргинина (раздел «Количественное определение»).

**Время растворения.** Не более 3 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

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 выдерживать сравнение с эталоном Y4 или GY4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

рН. От 4,5 до 7,5 (10 % раствор препарата, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

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

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

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

Все растворы, содержащие азтреонам и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* В 800 мл воды растворяют 2,76 г аммония фосфата и 4,0 г натрия октансульфоната, прибавляют 200 мл ацетонитрила и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 2,50±0,05.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску препарата, соответствующую 0,50 г азтреонама, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца азтреонама, 10 мг стандартного образца примеси 1 азтреонама и 10 мг стандартного образца L-аргинина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1: (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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 206 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл |
| Время хроматографирования  | 15 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Азтреонам – 1; примесь 1 – около 0,8; L-аргинин – около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и азтреонама должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика азтреонама на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Пик L-аргинина не учитывают.

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 15 мг азтреонама в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно.

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 0,5 г азтреонама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) стандартного образца азтреонама и 16 мг (точная навеска) стандартного образца L-аргинина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 3 мкл. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора :

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика азтреонама должно быть не более 2,0 % (6 определений);

–*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику азтреонама, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание азтреонама C13H17N5O8S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙5∙50∙25∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙5∙50∙2∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика азтреонама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика азтреонама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца азтреонама, мг; |
|  | *P* | – | содержание азтреонама в стандартном образце азтреонама, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество азтреонама в одном флаконе, мг. |

Содержание L-аргинина C6H14N4O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙5∙50∙25∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙5∙50∙2∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика L-аргинина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика L-аргинина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца L-аргинина, мг; |
|  | *P* | – | содержание L-аргинина в стандартном образце L-аргинина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество L-аргинина в одном флаконе, мг. |

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