МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Co-trimoxazolum [Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum], concentratum pro solutione infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм], концентрат для приготовления раствора для инфузий. Концентрат содержит сульфаметоксазол и триметоприм с массовым соотношением сульфаметоксазол—триметоприм 5:1. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Концентраты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества сульфаметоксазола C10H11N3O3S.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества триметоприма C14H18N4O3.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность.** *ВЭЖХ*. Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков триметоприма и сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 9,5 до 11,0 (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»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* К 1,4 л воды прибавляют 300 мл ацетонитрила, 3,5 мл триэтиламина, выдерживают при комнатной температуре в течение 3 ч, доводят значение рН раствора натрия гидроксида раствором 0,2 М или уксусной кислоты раствором 1 % до 6,10±0,05, переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 15:85.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 160 мг сульфаметоксазола, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл метанола, доводят объём раствора растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сульфаметоксазола.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 6,4 мг (точная навеска) стандартного образца сульфаметоксазола, растворяют в 5 мл метанола, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца триметоприма.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 12,8 мг стандартного образца триметоприма, растворяют в 5 мл метанола, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D сульфаметоксазола.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 6,4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D сульфаметоксазола, прибавляют 5 мл метанола, 0,2 мл натрия гидроксида 1 М, растворяют, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси E сульфаметоксазола.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 6,4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси E сульфаметоксазола, растворяют в 5 мл метанола, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси J триметоприма.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 6,4 мг (точная навеска) стандартного образца примеси J триметоприма, растворяют в 5 мл метанола, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F сульфаметоксазола.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси F сульфаметоксазола, растворяют в 5 мл метанола, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца сульфаметоксазола, по 2,5 мл раствора стандартного образца примеси D сульфаметоксазола, раствора стандартного образца примеси E сульфаметоксазола, раствора стандартного образца примеси J триметоприма, 3,0 мл раствора стандартного образца примеси F сульфаметоксазола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 72 ч при температуре
2–8 °C.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца сульфаметоксазола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 4 мкм, размер пор – около 8 нм, содержание углерода около 14 %; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Температура образца |  | 5 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы |  | 20  мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | Скорость потока, мл/мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 15 | 0,9 | 100 | 0 |
| 15 – 45 | 0,9 → 1,1 | 100 → 85 | 0 → 15 |
| 45 – 48 | 1,1 | 85 | 15 |
| 48 – 50 | 1,1 → 0,9 | 85 → 100 | 15 → 0 |
| 50 – 60 | 0,9 | 100 | 0 |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца триметоприма и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Относительное время удерживания *(RRT)* приведено в таблице 1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси J триметоприма и примеси F сульфаметоксазола должно быть не менее 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика сульфаметоксазола должно быть не более 4,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика сульфаметоксазола должно быть не менее 10.

Таблица 1. Характеристика родственных примесей сульфаметоксазола и триметоприма

| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | CAS | RRT |
| --- | --- | --- | --- |
| Примесь D сульфаметоксазола | 4-аминобензол-1-сульфоновая кислота | 121-57-3 | около 0,11 |
| Примесь Е сульфаметоксазола | 4-аминобензол-1-сульфонамид | 63-74-1 | около 0,21 |
| Сульфаметоксазол | – | – | 1 |
| Примесь J триметоприма | 3,4,5-триметоксибензойная кислота | 118-41-2 | около 0,25 |
| Примесь F сульфаметоксазола | 4-амино-*N*-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензол-1-сульфонамид | 17103-52-5 | около 0,28 |

Примеси F сульфаметоксазола является технологической примесью фармацевтической субстанции сульфаметоксазола и к продуктам его деструкции не относится. Она приводится для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используется.

Содержание примеси D сульфаметоксазола в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙2,5∙20∙2∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙20∙1∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙8∙L },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси D сульфаметоксазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси D сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси D сульфаметоксазола, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси D сульфаметоксазола в стандартном образце примеси D сульфаметоксазола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество сульфаметоксазола в препарате, мг/мл. |

Содержание примеси E сульфаметоксазола в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙2,5∙20∙2∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙20∙1∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙8∙L },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси E сульфаметоксазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси E сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси E сульфаметоксазола, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси E сульфаметоксазола в стандартном образце примеси E сульфаметоксазола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество сульфаметоксазола в препарате, мг/мл. |

Содержание примеси J триметоприма в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙2,5∙20∙2∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙1∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙40∙L },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси J триметоприма на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси J триметоприма на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси J триметоприма, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси J триметоприма в стандартном образце примеси J триметоприма, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество триметоприма в препарате, мг/мл. |

Содержание каждой неидентифицированной примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙1∙20∙2∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙20∙1∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙20∙L },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, мл; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульфаметоксазола, мг; |
|  | *P* | − | содержание сульфаметоксазола в стандартном образце сульфаметоксазола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество сульфаметоксазола в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь D сульфаметоксазола – не более 0,5 %;

- примесь E сульфаметоксазола – не более 0,5 %;

- примесь J триметоприма – не более 0,5 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают неидентифицированные примеси с содержанием менее 0,05 %.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,27 ЕЭ на 1 мг суммы активных веществ (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* К 1,4 л воды прибавляют 400 мл ацетонитрила, 2 мл триэтиламина, выдерживают при комнатной температуре в течение 3 ч, доводят значение рН раствора натрия гидроксида раствором 0,2 М или уксусной кислоты раствором 1 % до 5,9±0,1, переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 160 мг сульфаметоксазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 32 мг (точная навеска) стандартного образца триметоприма, около 160 мг (точная навеска) стандартного образца сульфаметоксазола, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика триметоприма. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Триметоприм – 1; сульфаметоксазол – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

*- разрешение (RS)* между пиками триметоприма и сульфаметоксазола должно быть не менее 5,0;

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

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

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

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика сульфаметоксазола должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание сульфаметоксазола C10H11N3O3S и триметоприма C14H18N4O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика сульфаметоксазола или триметоприма на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфаметоксазола или триметоприма на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *V*1 | − | объём препарата, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца сульфаметоксазола или триметоприма, соответственно, мг; |
|  | *P* | − | содержание сульфаметоксазола или триметоприма в стандартном образце сульфаметоксазола или триметоприма, соответственно, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество сульфаметоксазола или триметоприма в препарате, соответственно, мг/мл. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».