**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], суспензия для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], суспензия для приёма внутрь** |  |  |
| **Co-trimoxazolum [Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum], suspensio ad usum internum** |  | **Взамен ВФС 42-3554-99** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм], суспензия для приема внутрь. Суспензия содержит сульфаметоксазол и триметоприм с массовым соотношением сульфаметоксазол—триметоприм 5:1. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» 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.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Суспензии».

**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»).

**Размер частиц.** В соответствии с ОФС «Суспензии».

**Седиментационная устойчивость.** Не менее 5 мин. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии».

**pH.** От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Триэтиламин—вода 2,5:2000. Доводят значение рН смеси уксусной кислотой ледяной до 5,90±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФБ—ПФА 25:75.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 20 мг сульфаметоксазола и около 4 мг триметоприма, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Растворы стандартных образцов сульфаметоксазола и примесей сульфаметоксазола.* По отдельности готовят растворы стандартных образцов сульфаметоксазола, *N4*-глюкозида сульфаметоксазола и примеси C сульфаметоксазола в растворителе с концентрацией стандартного образца *N4*-глюкозида сульфаметоксазола 0,3 мг/мл, стандартных образцов сульфаметоксазола и примеси C сульфаметоксазола по 0,05 мг/мл каждого. При растворении растворы обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин.

*Растворы стандартных образцов триметоприма и примесей триметоприма.* По отдельности готовят растворы стандартных образцов триметоприма, примеси E триметоприма, примеси B триметоприма и диаверидина в растворителе с концентрацией по 0,01 мг/мл каждого. При растворении растворы обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают по 1,0 мл каждого из растворов стандартных образцов сульфаметоксазола, триметоприма, примесей сульфаметоксазола, примесей триметоприма и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мг стандартного образца триметоприма, 10 мг стандартного образца сульфаметоксазола, прибавляют по 1,0 мл раствора стандартного образца примеси B триметоприма и раствора стандартного образца примеси E триметоприма, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Скорость потока |  | 0,8 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 90 → 80 | 10 → 20 |
| 10 – 25 | 80 → 60 | 20 → 40 |
| 25 – 30 | 60 → 20 | 40 → 80 |
| 30 – 31 | 20 → 90 | 80 → 10 |
| 31 – 35 | 90 | 10 |

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

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками триметоприма и примеси E триметоприма должно быть не менее 1,5;

- *разрешение (RS)* между пиками сульфаметоксазола и примеси B триметоприма должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков сульфаметоксазола, *N*4-глюкозида сульфаметоксазола, примеси C сульфаметоксазола, триметоприма, примеси E триметоприма, примеси B триметоприма и диаверидина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

*Фактор отклика.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей делятся на соответствующие факторы отклика: примесь D сульфаметоксазола – 2,4; примесь E сульфаметоксазола – 1,4.

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 0,18 |
| Примесь Е сульфаметоксазола | 4-аминобензол-1-сульфонамид | 63-74-1 | около 0,32 |
| Примесь С сульфаметоксазола | 5-метил-1,2-оксазол-3-амин | 1072-67-9 | около 0,36 |
| Примесь F сульфаметоксазола | 4-амино-*N*-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензол-1-сульфонамид | 17103-52-5 | около 0,50 |
| *N*4-глюкозид сульфаметоксазола | 4-(β-D-глюкопиранозиламино)-*N*-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензол-1-сульфонамид | 119691-75-7 | около 0,54 |
| Диаверидин | 5-[(3,4-диметоксифенил)метил]пиримидин-2,4-диамин | 5355-16-8 | около 0,62 |
| Триметоприм | – | – | около 0,71 |
| Примесь Е триметоприма | 4-амино-5-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]пиримидин-2-ол | 60729-91-1 | около 0,74 |
| Примесь A сульфаметоксазола | *N*-{4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)сульфамоил]фенил}ацетамид | 21312-10-7 | около 0,81 |
| Сульфаметоксазол | – | – | 1 |
| Примесь B триметоприма | (2,4-диаминопиримидин-5-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанон | 30806-86-1 | около 1,03 |

Примеси A и F сульфаметоксазола являются технологическими примесями фармацевтической субстанции сульфаметоксазола и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

Содержание примесей D и E сульфаметоксазола в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙20∙ρ∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси D или примеси E сульфаметоксазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца сульфаметоксазола в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание сульфаметоксазола в стандартном образце сульфаметоксазола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество сульфаметоксазола в препарате, мг/мл. |

Содержание примеси C сульфаметоксазола и *N4*-глюкозида сульфаметоксазола в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙20∙ρ∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси C сульфаметоксазола или *N4*-глюкозида сульфаметоксазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси C сульфаметоксазола или *N4*-глюкозида сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца примеси C сульфаметоксазола или стандартного образца *N4*-глюкозида сульфаметоксазола в стандартном растворе, соответственно, мг/мл; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание примеси С сульфаметоксазола или *N4*-глюкозида сульфаметоксазола в стандартном образце примеси С сульфаметоксазолаили *N4*-глюкозида сульфаметоксазола, соответственно, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество сульфаметоксазола в препарате, мг/мл. |

Содержание диаверидина, примесей E и B триметоприма в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙20∙ρ∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика диаверидина, примеси E или примеси B триметоприма на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика диаверидина, примеси E или примеси B триметоприма на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца диаверидина, стандартного образца примеси E триметоприма или стандартного образца примеси B триметоприма в стандартном растворе, соответственно, мг/мл; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание диаверидина, примеси E триметоприма или примеси B триметоприма в стандартном образце диаверидина, примеси E триметоприма или примеси B триметоприма, соответственно, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество триметоприма в препарате, мг/мл. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙20∙ρ∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика триметоприма на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *C*0 | **–** | концентрация стандартного образца триметоприма в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание триметоприма в стандартном образце триметоприма, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество триметоприма в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- *N4*-глюкозид сульфаметоксазола – не более 3,0 %;

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

- диаверидин – не более 0,5 %;

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

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

- примесь D сульфаметоксазола – не более 0,3 %;

- примесь C сульфаметоксазола – не более 0,2 %;

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

Не учитывают неидентифицированные примеси с содержанием менее 0,01 %.

**Извлекаемый объём.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

**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.* Точную навеску препарата, соответствующую около 160 мг сульфаметоксазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, при периодическом перемешивании, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, центрифугируют и фильтруют. 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:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика сульфаметоксазола или триметоприма на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфаметоксазола или триметоприма на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца сульфаметоксазола или триметоприма, соответственно, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *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».