МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], таблетки** |  | **ФС** |
| **Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], таблетки** |  |  |
| **Co-trimoxazolum [Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum], tabulettae** |  | **Взамен ФС 42-3934-00** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм], таблетки. Таблетки содержат сульфаметоксазол и триметоприм с массовым соотношением сульфаметоксазол—триметоприм 5:1. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества сульфаметоксазола C10H11N3O3S.

Содержит не менее 92,5 % и не более 107,5 % от заявленного количества триметоприма C14H18N4O3.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**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»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество сульфаметоксазола и триметоприма, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл – для таблеток с содержанием триметоприма более 20 мг; |
|  | 500 мл – для таблеток с содержанием триметоприма 20 мг и менее; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят ПФ до ожидаемой концентрации триметоприма 20–32 мкг/мл.

*Стандартный раствор.* Используя растворители и схему приготовления, описанную для стандартного раствора в разделе «Количественное определение», готовят раствор стандартных образцов сульфаметоксазола и триметоприма с концентрациями, соответствующими ожидаемым концентрациям сульфаметоксазола и триметоприма в испытуемом растворе.

Количество сульфаметоксазола C10H11N3O3S и триметоприма C14H18N4O3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сульфаметоксазола или триметоприма на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика сульфаметоксазола или триметоприма на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *С*0 | – | концентрация стандартного образца сульфаметоксазола или триметоприма в стандартном растворе, соответственно, мг/мл; |
|  | *V* | – | объем среды растворения, мл; |
|  | *P* | – | содержание сульфаметоксазола или триметоприма в стандартном образце сульфаметоксазола или триметоприма, соответственно, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество сульфаметоксазола или триметоприма в одной таблетке, соответственно, мг.  |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) сульфаметоксазола C10H11N3O3S.

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) триметоприма C14H18N4O3.

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

*Раствор натрия перхлората.* Растворяют 1,4 г натрия перхлората в 1000 мл воды.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Доводят pH 500 мл раствора натрия перхлората фосфорной кислотой до 3,30±0,05, фильтруют, выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч и повторно фильтруют.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Доводят pH 500 мл раствора натрия перхлората фосфорной кислотой до 3,60±0,05, фильтруют, выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч и повторно фильтруют.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Метанол.

*Растворитель.* ПФА—ПФВ 70:30.

*Испытуемый раствор.* К точной навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 20 мг сульфаметоксазола, прибавляют 10,0 мл растворителя, перемешивают при 200 об/мин в течение 15 мин и центрифугируют при 5000 об/мин в течение 5 мин.

*Растворы стандартных образцов сульфаметоксазола и примесей сульфаметоксазола.* В отдельные мерные колбы вместимостью 25 мл помещают по 5 мг (точные навески) стандартных образцов сульфаметоксазола и примесей A, C, D, E и F сульфаметоксазола, растворяют при перемешивании в 10 мл растворителя (стандартные образцы примесей A и F растворяют в 2 мл метанола, при необходимости, обрабатывая ультразвуком) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Растворы стандартных образцов триметоприма и примесей триметоприма.* В отдельные мерные колбы вместимостью 100 мл помещают по 4 мг (точные навески) стандартных образцов триметоприма и примесей A, C, D, E, F, G, H и J триметоприма, растворяют при перемешивании в 50 мл растворителя (стандартный образец примеси F растворяют в 2 мл метанола, при необходимости, обрабатывая ультразвуком) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 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 чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 0,5 мл каждого из растворов стандартных образцов сульфаметоксазола и триметоприма и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, размер пор – около 12,5 нм, содержание углерода 15 %; |
| Температура колонки |  | 0-12 мин12-40 мин40-50 мин | 20 → 45 °С45 → 20 °С20 °С; |
| Скорость потока |  | 1,3 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0 – 10 | 75 → 0 | 0 → 68 | 25 → 32 |
| 10 – 40 | 0 | 68 | 32 |
| 40 – 45 | 0 → 75 | 68 → 0 | 32 → 25 |
| 45 – 50 | 75 | 0 | 25 |

Перед использованием новую хроматографическую колонку уравновешивают ацетонитрилом, метанолом и 50 % растворами ацетонитрила и метанола в течение около 7 дней до получения градиента с ростом базовой линии не более 30 mAU. Для улучшения разделения допускается корректировка рН ПФА и ПФБ без изменения скорости потока и градиента температуры.

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

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси Е сульфаметоксазола и примеси C сульфаметоксазола должно быть не менее 1,1;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси D триметоприма и примеси G триметоприма должно быть не менее 0,8;

- *разрешение (RS)* между пиками сульфаметоксазола и примеси F сульфаметоксазола должно быть не менее 3,0;

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

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) сульфаметоксазола должен быть не более 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) триметоприма должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика сульфаметоксазола должно быть не более 1,0 % (6 определений);

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику сульфаметоксазола, должна составлять не менее 6000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику триметоприма, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика сульфаметоксазола должно быть не менее 10;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика триметоприма 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 0,33 |
| Примесь Е сульфаметоксазола | 4-аминобензол-1-сульфонамид | 63-74-1 | около 0,46 |
| Примесь С сульфаметоксазола | 5-метил-1,2-оксазол-3-амин | 1072-67-9 | около 0,49 |
| Примесь C триметоприма | (*RS*)-(2,4-диаминопиримидин-5-ил)(3,4,5-триметоксифенил)метанол | 29606-06-2 | около 0,72 |
| Примесь Е триметоприма | 4-амино-5-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]пиримидин-2-ол | 60729-91-1 | около 0,80 |
| Триметоприм | – | – | 1около 6 мин |
| Примесь A триметоприма | *N*2-метил-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]пиримидин-2,4-диамин | 213745-86-9 | около 1,33 |
| Примесь D триметоприма | 2-амино-5-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]пиримидин-4-ол | 92440-76-1 | около 1,46 |
| Примесь G триметоприма | 5-[(3,5-диметокси-4-этоксифенил)метил]пиримидин-2,4-диамин | 78025-68-0 | около 1,54 |
| Сульфаметоксазол | – | – | около 1,73 |
| Примесь F сульфаметоксазола | 4-амино-*N*-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензол-1-сульфонамид | 17103-52-5 | около 2,07 |
| Примесь J триметоприма | 3,4,5-триметоксибензойная кислота | 118-41-2 | около 2,79 |
| \*Примесь F триметоприма | 5-[(3-бром-4,5-диметоксифенил)метил]пиримидин-2,4-диамин | 16285-82-8 | около 2,92 |
| Примесь A сульфаметоксазола | *N*-{4-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)сульфамоил]фенил}ацетамид | 21312-10-7 | около 3,14 |
| Примесь H триметоприма | метил(3,4,5-триметоксибензоат) | 1916-07-0 | около 4,44 |

\*Может элюироваться одновременно с пиком неидентифицированной примеси. В расчётах пик с RRT около 2,92 учитывают как неидентифицированную примесь.

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 любой идентифицированной примеси сульфаметоксазола в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой идентифицированной примеси сульфаметоксазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика соответствующей примеси сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца соответствующей примеси сульфаметоксазола, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце соответствующей примеси сульфаметоксазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество сульфаметоксазола в одной таблетке, мг. |

Содержание любой идентифицированной примеси триметоприма (кроме примеси F), в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой идентифицированной примеси триметоприма на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика соответствующей примеси триметоприма на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца соответствующей примеси триметоприма, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце соответствующей примеси триметоприма, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество триметоприма в одной таблетке, мг. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сульфаметоксазола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сульфаметоксазола, мг; |
|  | *P* | − | содержание сульфаметоксазола в стандартном образце сульфаметоксазола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество сульфаметоксазола в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

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

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

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

**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 порошка растёртых таблеток, соответствующую около 160 мг сульфаметоксазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки 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:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца сульфаметоксазола или триметоприма, соответственно, мг; |
|  | *P* | − | содержание сульфаметоксазола или триметоприма в стандартном образце сульфаметоксазола или триметоприма, соответственно, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество сульфаметоксазола или триметоприма в одной таблетке, соответственно, мг. |

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