МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сульбактам натрия** |  | **ФС.2.1.0575** |
| **Сульбактам** |  |  |
| **Sulbactamum natricum** |  | **Взамен ВФС 42-2326-94** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C8H10NNaO5S | М.м. 255,22 |
| [69388-84-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,5*R*)-3,3-Диметил-4,4,7-триоксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102 % сульбактама натрия C8H10NNaO5S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, умеренно растворим в этилацетате, мало или очень мало растворим в спирте 96 %.

\*Легко растворим в разбавленных кислотах.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца сульбактама натрия.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +219 до +233 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность 1 % раствора субстанции в воде, измеренная при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать 0,10 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН раствора.** От 4,5 до 7,2; для стерильной субстанции от 5,2 до 7,2 (5 % раствор в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор*. Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата, в 800 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 4,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 5,44 г калия дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды и доводят значение рН полученного раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 4,0±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил 400:600.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерной колбе вместимостью 100 мл суспендируют 77 мг (точная навеска) субстанции в 2 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуковом в течение 5 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца сульбактама.* В мерной колбе вместимостью 100 мл суспендируют 70 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца сульбактама в 2 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуковом в течение 5 мин и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца сульбактама и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор примеси В сульбактама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15 мг примеси В сульбактама, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца сульбактама, 1 мл раствора примеси В сульбактама и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации примесей.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 8 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца сульбактама для идентификации примесей (содержащего примеси А, С, D, E и F) растворяют в 1 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуковом в течение 5 мин и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*S*)-2-амино-3-метил-3-сульфонобутановая кислота.

Примесь В (6-аминопенициллиновая кислота): (2S, 5R,6R)-6-амино- 3,3-диметил-7-оксо-4- тиа-1-азабицикло [3.2.0] гептан-2- карбоновая кислота.

Примесь С (6-бромопенициллсульфоновая кислота): (2*S,*5*R,*6*R*)-6-бромо-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0] гептан-2-карбоновая кислота 4,4- диоксид.

Примесь D (6-бромопенициллиновая кислота): (2*S,*5*R,*6*R*)-6-бромо-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0]гептан—карбоновая кислота.

Примесь Е (6,6-дибромопенициллсульфоновая кислота): (2*S,*5*R)*-6,6-дибромо-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0] гептан-2-карбоновая кислота 4,4- диоксид.

Примесь F (6,6-бромопенициллиновая кислота): (2*S,*5*R*)- 6,6 –дибромо - 3,3 –диметил – 7 – оксо – 4 – тиа – 1 – азабицикло [3.2.0] гептан – 2 - карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, **силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2,0 | 98 | 2 |
| 2,0–9,5 | 98 → 50 | 2 → 50 |
| 9,5–12,0 | 50 | 50 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Сульбактам – 1 (около 3 мин); примесь А – около 0,4; примесь В – около 0,7; примесь С – около 2,3; примесь D – около 3,1; примесь Е – около 3,3; примесь F – около 3,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей А, С, D, E и F используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу сульбактама для идентификации примесей, и хроматограмму раствора для идентификации примесей. Для идентификации пика примеси В используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси В и сульбактама должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,6; примесь В – 0,5; примесь D – 0,5; примесь F – около 0,6.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙ 255,22}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙10∙233,24},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | **–** | навеска фармакопейного стандартного образца сульбактама, мл; |
|  | $$P$$ | **–** | содержание сульбактама в фармакопейном стандартном образце сульбактама, %; |
|  | $$255,22$$ | **–** | молекулярная масса сульбактама натрия; |
|  | $$233,24$$ | **–** | молекулярная масса сульбактама. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,5 %;

- примеси С и Е (каждая) – не более 0,2 %;

- примеси В,D, F (каждая) – не более 0,1 %;

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

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,05 %).

*N,N*-Диметиланилин. Не более 0,002 %. (ОФС «N,N-Диметиланилин»).

2-Этилгексановая кислота. Не более 0,5 % (ОФС «2-Этилгексановая кислота»).

Вода. Не более 1 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 3 Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

\*\***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 40 мг сульбактама натрия в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Хроматографируют раствор стандартного образца сульбактама и испытуемый раствор.

Содержание сульбактама натрия C8H10NNaO5Sв субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙100∙ 255,22}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙\left(100-W\right)∙233,24},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика сульбактама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика сульбактама на хроматограмме раствора стандартного образца сульбактама; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца сульбактама, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание сульбактама в фармакопейном стандартном образце сульбактама, %; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$255,22$$ | **–** | молекулярная масса сульбактама натрия; |
|  | $$233,24$$ | **–** | молекулярная масса сульбактама. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.