МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Амоксициллина тригидрат ФС**

**Амоксициллин**

**Amoxicillin Вводится впервые**

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота тригидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C16H19N3O5S · 3 H2O | М.м. 419,5 (тригидрат)  М.м. 365,41 (безводный) |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % амоксициллина C16H19N3O5S в пересчете на безводное вещество.

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

**Растворимость**. Мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность.** *1.* *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр полученного ампициллина тригидрата, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца амоксициллина тригидрата.

*2.* *Тонкослойная хроматография*

*Пластинка.* Силикагель.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол – Хлороформ – Пиридин 90:80:10 (о/о/о).

*Испытуемый раствор*. 20 мг субстанции растворяют в 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

*Раствор сравнения А.* 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата растворяют в 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

*Раствор сравнения Б.* 20 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата и 20 мг стандартного образца ампициллина тригидрата растворяют в 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А и раствора сравнения Б. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и 0,3% раствором нингидрина в 96% этиловом спирте, нагревают при температуре 130 оС 10 мин.

На хроматограмме испытуемого раствора должна наблюдаться зона адсорбции по положению, размеру и интенсивности окрашивания соответствующая зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А. Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения Б наблюдаются две четко разделённых зоны адсорбции.

**Удельное вращение**. От + 290° до + 315° в пересчете на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). 0,100 г субстанции растворяют в 50 мл воды.

**рН.** От 3,5 до 5,5 (0,2% раствор, ОФС «Ионометрия»).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор рН 5,0.* К 250 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата прибавляют `10 % раствор натрия гидроксида до достижения рН 5,0 и разбавляют водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил – буферный раствор с рН 5,0 (1:99).

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил – буферный раствор рН 5,0 (20:80).

*Испытуемый раствор.* 30 мг субстанции растворяют в 50,0 мл ПФА. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор сравнения А*. 30,0 мг стандартного образца амоксициллина тригидрата растворяют в ПФА и доводят объём до 50,0 мл тем же растворителем.

*Раствор сравнения Б.* 4,0 мг стандартного образца цефадроксила растворяют в ПФА и доводят объём тем же растворителем до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора смешивают с 5,0 мл раствора сравнения А и доводят ПФА до 100,0 мл.

*Раствор сравнения В*. 1,0 мл раствора сравнения А доводят ПФА до объёма 100,0 мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 50 мкл; |
| Температура колонки |  | 25 оС. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Режим хроматографирования | | | |
| Время (мин) | ПФА (%) | ПФБ (%) |  |
| 0 – tR | 92 | 8 | Изократический |
| tR – (tR + 25) | 92 ⇒ 0 | 8 ⇒ 100 | Градиентный |
| (tR + 25) – (tR + 40) | 0 | 100 | Изократический |
| (tR + 40) – (tR + 55) | 92 | 8 | Изократический |

tR – время удерживания амоксициллина, определённое по хроматограмме *раствора сравнения В*.

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения Б и В.

*Пригодность хроматографической системы*: на хроматограмме раствора сравнения Б разрешение (*R*) между пиками амоксициллина и цефадроксила должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения В (1,0 %);

- суммарная площадь пиков примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора сравнения В (5,0 %).

Не учитывают примеси, площадь пиков которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения В (0,1 %).

**N,N-диметиланилин.** Не более0,002 %.Определение проводят методом ГХ.

*Раствор внутреннего стандарта.* 0,050 г нафталина растворяют в   
50 мл циклогексана. 5 мл полученного раствора растворяют циклогексаном до 100 мл.

*Испытуемый раствор.* 1,00 г субстанции помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натриягидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

*Раствор сравнения.* 50 мг *N,N*-диметиланилина смешивают с 2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 20 мл воды, встряхивают до растворения и доводят водой до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 250,0 мл. 1,0 мл полученного раствора помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют надосадочный слой.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | стеклянная 30 м × 2 мм; |
| Неподвижная фаза |  | Кизельгур, импрегнированный 3 % полиметилфенилсилоксаном |
| Детектор |  | пламенно-ионизационный |
| Газ носитель |  | азот |
| Линейная скорость |  | 30 мл/мин |
| Объем пробы |  | 1 мкл |
| Температура |  | Колонка 120 °C  Инжектор 150 °C  Детектор 150 °C |

На хроматограмме испытуемого раствора отношение площади пика *N,N*-диметиланилина к площади пика внутреннего стандарта должно быть не более соответствующего отношения на хроматограмме раствора сравнения.

**Вода.**От 11,5 % до 14,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 1,0% (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

*Испытуемый раствор.* Около 30 мг (точная навеска) субстанции растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до 50,0 мл.

*Стандартный раствор.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата растворяют в ПФА и доводят объем раствора ПФА до 50,0 мл.

В изократическом режиме при соотношении ПФА:ПФБ 92:8 не менее 5 раз хроматографируют стандартный раствор.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение для площади пика амоксициллина составляет не более 2,0 %.

В тех же условиях хроматографируют испытуемый раствор.

Содержание амоксициллина тригидрата C16H19N3O5S · 3 H2O в субстанции в процентах () в пересчёте на безводное вещество вычисляют по формуле:

где: – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

– площадь пика амоксициллина на хроматограмме стандартного раствора;

– навеска субстанции, мг;

– навеска стандартного образца амоксициллина, мг;

– содержание воды в субстанции, %;

– содержание основного вещества в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %.

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 оС.