МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амоксициллин натрия+Калия клавуланат,****порошок для приготовления раствора для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Амоксициллин+Клавулановая кислота,****порошок для приготовления раствора для внутривенного введения** |  |  |
| **Amoxicillinum natricum+Kalii clavulanas,** **pulvis pro solutione pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амоксициллин натрия+калия клавуланат, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит амоксициллин натрия C16H18N3NaO5S в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества амоксициллина C16H19N3O5S.

Содержит калия клавуланат C8H8KNO5 в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества клавулановой кислоты C8H9NO5.

 **Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Порошки».

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

 **Время растворения.** Не более 5 мин (ОФС «Время растворения»). К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

 **Прозрачность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Время растворения», должен выдерживать сравнение с эталоном 2 (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

 **Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора препарата, полученного в испытании «Время растворения», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 490 нм, не должна превышать 0,2 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

 **рН раствора.** От 8,0 до 10,0 (раствор, полученный в испытании раздела «Время растворения», 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»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

 *Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 5,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

 *Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор 10:990.

 *Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

 *Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 75 мг амоксициллина и 15 мг клавулановой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 *Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца лития клавуланата и около 25 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

 *Раствор для проверки пригодности хроматографической системы* Точную навеску препарата, соответствующую около 75 мг амоксициллина и 15 мг клавулановой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, и выдерживают в течение 30 мин на водяной бане при 100 °С. Охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют раствор натрия гидроксида раствором 0,1 М и доводят объём раствора ПФА до метки.

 *Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 оС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 226 нм и 254 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

 *Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–11 | 97 | 3 |
| 11–36 | 97→0 | 3→100 |
| 36–51 | 0 | 100 |
| 51–62 | 0→97 | 100→3 |
| 62–67 | 97 | 3 |

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

 *Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме стандартного раствора при 226 нм:

 - *разрешение (RS)* между пиками амоксициллина и клавулановой кислоты должно быть не менее 5,0;

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

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

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

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

 - *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амоксициллина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

 На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы при 226 нм *разрешение (RS)* между пиками амоксициллина и примеси 1 клавулановой кислоты должно быть не менее 3,0.

 На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы при 226 нм *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика клавулановой кислоты должно быть не менее 10.

 На хроматограмме стандартного раствора при 254 нм *относительное стандартное отклонение* площади пика клавулановой кислоты должно быть не более 5,0 % (6 определений);

 *Относительное время удерживания соединений,* детектируемых при 226 нм:клавулановая кислота – 1; примесь 2 клавулановой кислоты – около 1,1; примесь 2 клавулановой кислоты – около 1,3.

 *Относительное время удерживания соединений,* детектируемых при 254 нм:клавулановая кислота – 1; примесь 3 клавулановой кислоты – около 0,7; примесь 1 клавулановой кислоты – около 1,3.

 Содержание любой примеси клавулановой кислоты в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S∙a\_{0}∙Р∙25∙3∙199,16}{S\_{0}∙a\_{1} ∙100∙25∙205,09}=\frac{S∙a\_{0}∙Р}{S\_{0}∙a ∙34,33},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика любой примеси клавулановой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика клавулановой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца лития клавуланата, мг; |
|  | *P* | − | содержание лития клавуланата в стандартном образце лития клавуланата, %; |
|  | *199,16* | – | молекулярная масса клавулановой кислоты; |
|  | *205,09* | – | молекулярная масса лития клавуланата. |

*Допустимое содержание примесей*

Любой примеси клавулановой кислоты должно быть не более 2,0 %, суммы примесей – не более 5,0 %

 Содержание любой примеси амоксициллина в препарате в процентах (*Х1*) вычисляют по формуле:

$$X\_{1}=\frac{S∙a\_{0}∙Р∙25∙3}{S\_{0}∙a\_{1} ∙100∙25}=\frac{S∙a\_{0}∙Р∙0,03}{S\_{0}∙a },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика любой примеси амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика амоксициллина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг; |
|  | *a1* | − | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | − | содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %; |

 *Допустимое содержание примесей*

 Любой примеси амоксициллина должно быть не более 5,0 %, суммы примесей – не более 15,0 %.

 Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

 **Вода.** Не более 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) лекарственного препарата.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичен (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 30 мг суммы активных веществ в 0,5 мл воды для инъекций на мышь внутривенно.

 **Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,2 ЕЭ на 1 мг амоксициллина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Буферный раствор pH 4,4.* Растворяют 7,8 г натрия дигидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 20 % или натрия гидроксида раствором 10 М до 4,40±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Метанол—буферный раствор 50:950.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца лития клавуланата и около 25 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

 Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

 *Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

 - *разрешение (RS)* между пиками амоксициллина и клавулановой кислоты должно быть не менее 3,5;

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

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

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

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

 - *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику амоксициллина, должна составлять не менее 550 теоретических тарелок.

Содержание амоксициллина C16H19N3O5S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика амоксициллина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца амоксициллина, мг; |
|  | *P* | – | содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество амоксициллина в одном флаконе, мг. |

Содержание клавулановой кислоты C8H9NO5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Y*) вычисляют по формуле:

$$Y=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50∙100∙199,16}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙5∙205,09}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙19,422}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика клавулановой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика клавулановой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца лития клавуланата, мг; |
|  | *P* | – | содержание лития клавуланата в стандартном образце лития клавуланата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество клавулановой кислоты в одном флаконе, мг; |
|  | *199,16* | – | молекулярная масса клавулановой кислоты; |
|  | *205,09* | – | молекулярная масса лития клавуланата. |

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