МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амоксициллин тригидрат+Калия клавуланат, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Амоксициллин+Клавулановая кислота,****порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь** |  |  |
| **Amoxicillinum trihydricum+Kalii clavulanas,** **pulvis pro suspensione perorali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амоксициллин тригидрат+калия клавуланат, порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Суспензии» и нижеприведенным требованиям.

Содержит амоксициллин тригидрат C16H19N3O5S·3H2O в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества амоксициллина C16H19N3O5S.

Содержит калия клавуланат C8H8KNO5 в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества клавулановой кислоты C8H9NO5.

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

 **Подлинность** *ВЭЖХ.* 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»).

**рН.** От 3,8 до 6,6 (ОФС «Ионометрия», метод 3). Готовят суспензию в условиях, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата.

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

Растворы, содержащие амоксициллин и его примеси, используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 оС не более 8 ч.

 *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 порошка, соответствующую около 125 мг амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА, обрабатывая ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца амоксициллина (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца амоксициллина тригидрата, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 *Раствор стандартного образца амоксициллина (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца амоксициллина А и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФА до метки и фильтруют.

 *Раствор стандартного образца цефадроксила.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4,0 мг стандартного образца цефадроксила ((6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота), растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

 *Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбы вместимостью 50 мл помещают 7,5 мг стандартного образца лития клавуланата, прибавляют 2,5 мл раствора стандартного образца цефадроксила, 2,5 мл раствора стандартного образца амоксициллина (А) и доводят объём раствора ПФА до метки.

 *Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца амоксициллина (А) и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 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 |
| 51-52 | 0→97 | 100→3 |
| 52-67 | 97 | 3 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца амоксициллина (Б), раствор стандартного образца цефадроксила и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками амоксициллина и цефадроксила должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* амоксициллина должен быть не более 2,5.

- *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

 Содержание любой примеси в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S∙a\_{0}∙P∙G∙100∙2∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙20∙20}=\frac{S∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a∙L∙20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика любой другой примеси амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина (Б); |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество амоксициллина в одном флаконе, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

 - любая примесь – не более 1,0 %;

 - сумма примесей – не более 4,0 %.

 Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,04 %.

**Извлекаемый объем.** Для препарата в многодозовой упаковке. В соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 7,8 г натрия дигидрофосфата дигидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной 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.

 *Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, соответствующую около 250 мг амоксициллина и от 17 до 62,5 мг клавулановой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 400 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же водой до метки, фильтруют.

 *Стандартный раствор*. Растворяют в воде точные навески стандартных образцов амоксициллина и лития клавуланата с получением концентраций, эквивалентных ожидаемым концентрациям амоксициллина и клавулановой кислоты в испытуемом растворе.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем 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 амоксициллина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙G∙500}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика амоксициллина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *С*0 | **–** | концентрация стандартного образца амоксициллина тригидрата в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *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:

$$Y=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙G∙500∙199,16}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙205,09}=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙P∙G∙485,54}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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; |
|  | *С*0 | – | концентрация стандартного образца лития клавуланата в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *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».