МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ампициллин натрия+Сульбактам натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Ампициллин+Сульбактам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Ampicillinum natricum+Sulbactamum natricum, pulvis pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Взамен ФС 42-3439-99** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ампициллин натрия+сульбактам натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит ампициллин натрия C16H18N3NaO4S в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115 % от заявленного количества ампициллина C16H19N3O4S.

Содержит сульбактам натрия C8H10NNaO5S в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115 % от заявленного количества сульбактама C8H11NO5S.

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

\*Гигроскопичен.

Подлинность

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ампициддина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика сульбактама на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* Препарат должен давать реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора**. 15 % раствор препарата в воде, должен выдерживать сравнение с эталоном 2 (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Оптическая плотность 15 % раствора препарата в воде, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 8,0 до 10,0 (15 % раствор препарата в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Время растворения.** Не более 3 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.

**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»). Растворы, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 мл уксусной кислоты раствора 2 М, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 50 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 мл уксусной кислоты раствора 2 М, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 400 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точную навеску порошка, соответствующую 32,2 мг ампициллина и 16,1 мг сульбактама, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ампициллина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг (точная навеска) стандартного образца ампициллина безводного, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сульбактама.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,7 мг стандартного образца сульбактама, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца ампициллина и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг стандартного образца цефрадина ((6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(циклогекса-1,4-диен-1-ил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота), растворяют в ПФА и доводят объём тем же растворителем до метки. Смешивают 5,0 мл полученного раствора с 5,0 мл раствора стандартного образца ампициллина.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для идентификации примесей*.В химический стакан помещают точную навеску порошка, соответствующую 266,7 мг ампициллина и 133,3 мг сульбактама растворяют в 2,0 мл воды, выдерживают на водяной бане при температуре 60 оС в течение 1 ч. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 23 °С. |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–tR | 85 | 15 |
| tR–(tR+30) | 85→0 | 15→100 |
| (tR+30)–(tR+45) | 0 | 100 |
| (tR+45)–(tR+60) | 0→85 | 100→15 |
| (tR+60)–(tR+64) | 85 | 15 |

tR – время удерживания ампициллина, на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности.

Хроматографируют раствор для идентификации примесей, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор стандартного образца сульбактама, и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика сульбактама используют хроматограмму раствора стандартного образца сульбактама.

Для идентификации пика примеси ампициллина димера используют хроматограмму раствора для идентификации примесей.

*Относительное время удерживания соединений.* Ампициллин – 1 (около 5,2 мин); ампициллин димер – 3,9.

*Пригодность хроматографической системы*:

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы при ПФА—ПФБ 85:15 *разрешение (R)* между пиками ампициллина и цефрадина должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* ампициллина должен быть не более 2,5;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ампициллина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика ампициллина димера не должна превышать 4,5- кратную площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 4,5 %);

– площадь пика любой другой примеси не превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 2,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

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

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 60 мг суммы активных веществ (40 мг амикацина и 20 мг сульбактама) в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,05 ЕЭ на 1 мг суммы ампициллина и сульбактама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 150:850.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, соответствующую около 40 мг ампициллина и 20 мг сульбактама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ампициллина безводного и 20 мг (точная навеска) стандартного образца сульбактама, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание ампициллинаC16H19N3O4S и сульбактама C8H11NO5S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ампициллина или сульбактама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ампициллина или сульбактама на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ампициллина безводного или сульбактама соответственно, мг; |
|  | *P* | – | содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина безводного или сульбактама в стандартном образце сульбактама, соответственно, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ампициллина или сульбактама в одном флаконе, соответственно, мг. |

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