

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Амоксициллин тригидрат+Калия
клавуланат, таблетки

ФС.3.1.0112.22

Амоксициллин+Клавулановая кислота,
таблетки

Amoxicillini trihydrici+Kalii clavulanis
tabulettae

Вводится впервые

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат амоксициллин тригидрат+калия клавуланат, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит амоксициллин тригидрат $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Содержит калия клавуланат $C_8H_8KNO_5$ в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества клавулановой кислоты $C_8H_9NO_5$.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

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»).

Распадаемость. Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество амоксициллина и клавулановой кислоты, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях раздела «Количественное определение» со следующими изменениями.

Условия испытания

Аппарат: «Лопастная мешалка»;
Среда растворения: вода;
Объем среды растворения: 900 мл;
Скорость вращения: 75 об/мин;
Время растворения: 30 мин.

Растворы используют сразу после приготовления.

Испытуемый раствор. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации амоксициллина от 0,28 до 0,97 мг/мл и клавулановой кислоты около 0,14 мг/мл.

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.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

Количество амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot F \cdot 900}{S_0 \cdot L \cdot 100},$$

где S_1 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

- S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме стандартного раствора;
- C_0 – концентрация стандартного образца амоксициллина тригидрата в стандартном растворе, мг/мл;
- F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;
- P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;
- L – заявленное количество амоксициллина в одной таблетке, мг.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 85 % (Q) амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$.

Количество клавулановой кислоты $C_8H_9NO_5$, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X_1) вычисляют по формуле:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot F \cdot 900 \cdot 199,16}{S_0 \cdot L \cdot 205,09} = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot F \cdot P \cdot 873,98}{S_0 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика клавулановой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика клавулановой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

C_0 – концентрация стандартного образца лития клавуланата в стандартном растворе, мг/мл;

F – фактор дополнительного разведения испытуемого раствора;

P – содержание лития клавуланата в стандартном образце лития клавуланата, %;

L – заявленное количество клавулановой кислоты в одной таблетке, мг.

199,16 – молекулярная масса клавулановой кислоты;

205,09 – молекулярная масса лития клавуланата.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) клавулановой кислоты $C_8H_9NO_5$.

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

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

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

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

Подвижная фаза В (ПФВ). Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 125 мг амоксициллина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФА, выдерживая на ультразвуковой бане в течение 15 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

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 (В). 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 и доводят объём раствора ПФА до метки.

Раствор стандартного образца примеси D амоксициллина. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3 мг примеси D амоксициллина, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца примеси E амоксициллина. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3 мг примеси E амоксициллина, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор стандартного образца цефадроксила. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4 мг стандартного образца цефадроксила ((6R,7R)-7-[(2R)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)-ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-

тия-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 66592-87-8), растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Стандартный раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг примеси С амоксициллина и 6,25 мг каждой из примесей А, G и I амоксициллина, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 7,5 мг стандартного образца лития клавуланата, 2,5 мл раствора стандартного образца цефадроксила, 2,5 мл раствора стандартного образца амоксициллина (А), 10,0 мл раствора стандартного образца примеси Е амоксициллина, 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. Перед использованием смешивают 5,0 мл полученного раствора и 0,1 мл раствора стандартного образца примеси D амоксициллина.

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.

Примечание

Амоксициллина примесь А (6-аминопенициллановая кислота): (2*S*,5*R*,6*R*)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тия-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота, CAS 551-16-6.

Амоксициллина примесь С: (4*S*)-2-[5-(4-гидроксифенил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота, CAS 94659-47-9.

Амоксициллина примесь D (пенициллоевая кислота амоксициллина): (4*S*)-2-{[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]карбоксиметил}-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота, CAS 68728-47-2.

Амоксициллина примесь Е: (4*S*)-2-{[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]метил}-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота, CAS 1356020-01-3.

Амоксициллина примесь G: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо}-3,3-диметил-7-

оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота, CAS 188112-75-6.

Амоксициллина примесь I: (2R)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)уксусная кислота, CAS 22818-40-2.

Амоксициллина примесь J: амоксициллина димер, CAS 73590-06-4.

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;
Объем 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 пригодности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор стандартного образца амоксициллина (Б) и испытуемый раствор.

Идентификация примесей. Для идентификации пиков примесей А, С, G и I используется хроматограмма стандартного раствора; для идентификации пиков примесей D и E используется хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Относительное время удерживания соединений. Амоксициллин – 1; примесь I амоксициллина – около 0,35; клавулановая кислота – около 0,6; примесь А амоксициллина – около 0,67; примесь D амоксициллина – около 0,73; цефадроксил – около 1,5; примесь G амоксициллина – около 2,5; эписмер

1 примеси Е амоксициллина – около 2,6; примесь С амоксициллина – около 3,0; эписмер 2 примеси Е амоксициллина – около 3,3; примесь J амоксициллина – около 3,5.

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

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

- *разрешение (R_s)* между пиками примесей D и A амоксициллина должно быть не менее 1,3;

- *разрешение (R_s)* между пиками эпимера 2 примеси Е амоксициллина и примеси С амоксициллина должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина (Б):

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

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

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

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика амоксициллина должно быть не менее 3.

Поправочные коэффициенты. Для расчёта содержания площадь пика примеси D амоксициллина умножается на 1,6.

Содержание любой примеси в процентах (X_1) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot F \cdot 100 \cdot 2 \cdot 5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 20 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot G \cdot P \cdot F}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 20}$$

где S_1 – площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора

стандартного образца амоксициллина (Б);

a_0 – навеска стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

L – заявленное количество амоксициллина в одной таблетке, мг;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

F – поправочный коэффициент.

Допустимое содержание примесей:

- примесь А амоксициллина – не более 0,5 %;
- примесь С амоксициллина – не более 1,0 %;
- примесь D амоксициллина – не более 1,6 %;
- эписмер 1 примесь Е амоксициллина – не более 0,6 %;
- эписмер 2 примесь Е амоксициллина – не более 0,6 %;
- примесь G амоксициллина – не более 0,5 %;
- примесь I амоксициллина – не более 0,7 %;
- примесь J амоксициллина – не более 1,0 %;
- любая другая примесь – не более 1,0 %;
- сумма примесей – не более 5,0 %.

Не учитывают пики примесей менее 0,04 %.

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

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 $4,40 \pm 0,05$.

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 порошка растёртых таблеток, соответствующую около 250 мг амоксициллина и от 35 до 125 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 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;
Объём пробы	20 мкл.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме стандартного раствора:

- разрешение (R_S) между пиками амоксициллина и клавулановой кислоты должно быть не менее 3,5;
- фактор асимметрии пика (A_S) амоксициллина должен быть не более 1,5;
- фактор асимметрии пика (A_S) клавулановой кислоты должен быть не более 1,5;
- относительное стандартное отклонение площади пика клавулановой кислоты должно быть не более 2,0 % (6 введений);
- относительное стандартное отклонение площади пика амоксициллина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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

Содержание амоксициллина $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot G \cdot P \cdot 500}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика амоксициллина на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

C_0 – концентрация стандартного образца амоксициллина тригидрата в стандартном растворе, мг/мл;

P – содержание амоксициллина в стандартном образце амоксициллина тригидрата, %;

G – средняя масса одной таблетки, мг;

L – заявленное количество амоксициллина в одной таблетке, мг.

Содержание клавулановой кислоты $C_8H_9NO_5$ в препарате в процентах от заявленного количества (Y) вычисляют по формуле:

$$Y = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot G \cdot 500 \cdot 199,16}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 205,09} = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot G \cdot 485,54}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика клавулановой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика клавулановой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска порошка, мг;

C_0 – концентрация стандартного образца лития клавуланата в стандартном растворе, мг/мл;

P – содержание лития клавуланата в стандартном образце

- лития клавуланата, %;
- G* – средняя масса одной таблетки, мг;
- L* – заявленное количество клавулановой кислоты в одной таблетке, мг;
- 199,16* – молекулярная масса клавулановой кислоты;
- 205,09* – молекулярная масса лития клавуланата.

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