МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амоксициллин натрия** |  | **ФС.2.1.0054** |
| **Амоксициллин** |  |  |
| **Amoxicillinum natricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0054.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H18N3NaO5S | М.м. 387,39  |
| [34642-77-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Aмино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия.

Cодержит не менее 89,0 % и не более 102,0 % амоксициллина натрия C16H18N3NaO5S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия*(ОФС «Спектрометрия в среднейинфракрасной области»). Инфракрасный спектр испытуемого раствора в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца амоксициллина тригидрата.

*Испытуемый образец.* Растворяют 0,25 г субстанции в 5,0 мл воды, прибавляют 0,5 мл уксусной кислоты разведённой 12 %, взбалтывают и выдерживают в течение 10 мин в ледяной воде. Отфильтровывают кристаллы на стеклянном фильтре при пониженном давлении и промывают их 3 мл смеси вода—ацетон 1:9, после чего высушивают при 60 °С в течение 30 мин.

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

*3.* *Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерные реакции на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +240 до +290 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 62,5 мг субстанции, растворяют в калия гидрофталата растворе 0,4 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Прозрачность раствора. Опалесценция раствора 1 г субстанции в 10 мл воды не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (по сравнению с водой), не должна превышать 0,20 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

pH раствора. От 8,0 до 10,0 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие амоксициллин и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор рН 5,0 0,05 М 10:990.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор рН 5,0 0,05 М 200:800.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 15 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца амоксициллина тригидрата (Б)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (А) и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 4 мг фармакопейного 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 моногидрат [66592-87-8]), растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (А) и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для идентификации примесей*. К 0,2 г фармакопейного стандартного образца амоксициллина тригидрата прибавляют 1,0 мл воды. Взбалтывают и по каплям прибавляют натрия гидроксида раствора 8,5 % до растворения субстанции, раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 4 ч. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание

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

Примесь J2: амоксициллина димер [73590-06-4].

Примесь J3: амоксициллина тример.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–tR | 92 | 8 |
| tR–(tR+25) | 92 → 0 | 8 → 100 |
| (tR+25)–(tR+40) | 0 | 100 |
| (tR+40)–(tR+55) | 92 | 8 |
| tR – время удерживания амоксициллина, определённое по хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (Б) |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей С, J2, J3 используют хроматограмму раствора для идентификации примесей.

*Относительное время удерживания соединений.* Амоксициллин – 1 (около 9 мин); примесь С – около 3,4; примесь J2 – около 4,1; примесь J3 – около 4,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками амоксициллина и цефадроксила должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси J2 не должна более чем в 3 раза превышать площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (Б) (не более 3,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (Б) (не более 2,0 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать девятикратную площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (Б) (не более 9,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика амоксициллина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

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

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

**2-Этилгексановая кислота.** Не более 0,8 % (ОФС «2-Этилгексановая кислота»).

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 40 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. ПФБ—ПФА 80:920.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца амоксициллина тригидрата (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (А) *относительное стандартное отклонение* площади пика амоксициллина не должно превышать 2,0 % (6 введений).

Содержание амоксициллина натрия C16H18N3NaO5S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50∙100∙387,39}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)∙419,45} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика амоксициллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (А); |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца амоксициллина тригидрата, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание амоксициллина в фармакопейном стандартном образце амоксициллина тригидрата, %; |
|  | 387,39 | − | молекулярная масса амоксициллина натрия; |
|  | 419,45 | − | молекулярная масса амоксициллина тригидрата. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.