МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амоксициллин тригидрат** |  | **ФС.2.1.0055** |
| **Амоксициллин** |  |  |
| **Amoxicillinum trihydricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0055.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H19N3O5S·3H2O | М.м. 419,45 |
| [61336-70-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-Амино-2-(4-гидроксифенил)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота тригидрат.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % амоксициллина C16H19N3O5S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Мало растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %.

\*Растворяется в разбавленных кислотах и разбавленных растворах щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*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*. Помещают 2 мг субстанции в пробирку и смачивают 0,05 мл воды, прибавляют 2 мл формальдегида раствора в серной кислоте и встряхивают. Пробирку погружают на 1 мин в водяную баню. Раствор должен окраситься в тёмно-жёлтый цвет.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +290 до +315 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Оптическое вращение»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, при слабом нагреве или на ультразвуковой бане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

pH раствора. От 3,5 до 5,5 (раствор, полученный в испытании «Удельное вращение», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие амоксициллин и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М и доводят значение pH натрия гидроксида раствором 10 % до 5,0. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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*. 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 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и 5,0 мл раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (А) 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 растворастандартного образца амоксициллина тригидрата (Б). |

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

*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 любой примеси не должна превышать площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (Б) (не более 1,0 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика амоксициллина на хроматограмме раствора стандартного образца амоксициллина тригидрата (Б) (не более 5,0 %).

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

**Вода.**От 11,5 % до 14,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Сульфатная зола**. Не более 1,0 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**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 C16H19N3O5S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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; |
|  | *P* | − | содержание амоксициллина в фармакопейном стандартном образце амоксициллина тригидрата, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.