МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ампициллин натрия** |  | **ФС.2.1.0056** |
| **Ампициллин** |  |  |
| **Ampicillinum natricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0056.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H18N3NaO4S | М.м. 371,39  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 91,0 % и не более 102,0 % ампициллина натрия C16H18N3NaO4S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или почти белый порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр испытуемого образца, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ампициллина натрия.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Удельное вращение. От +258 до +287 в пересчёте на безводное вещество (0,25 % раствор субстанции в калия гидрофталата растворе 0,4 %, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Опалесценция свежеприготовленных испытуемого раствора А и испытуемого раствора Б не должна превышать опалесценцию эталона сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

*Испытуемый раствор А*. В коническую колбу помещают 1,0 г субстанции и медленно при постоянном помешивании добавляют 10 мл хлористоводородной кислоты раствор 1 М.

*Испытуемый раствор Б.* Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл воды.

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность 10 % раствора субстанции в воде, измеренная при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (по сравнению с водой), не должна превышать 0,15 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

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

Растворы, содержащие ампициллин и его примеси, используют свежеприготовленными или хранят при температуре 4 оС не более 1 суток.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 мл уксусной кислоты разведённой 12 %, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 50 мл ацетонитрила и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 мл уксусной кислоты разведённой 12 %, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 400 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 31 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём растворатем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ампициллина натрия*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 27 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ампициллина натрия, растворяют в ПФА и доводят объём растворатем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца ампициллина натрия и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для идентификации*.Раствор 0,2 г субстанции в 1 мл воды нагревают в течение 1 ч при температуре 60 °С. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца цефрадина, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Смешивают 5,0 мл полученного раствора с 5,0 мл раствора стандартного образца ампициллина натрия.

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

*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 | 85 | 15 |
| tR – (tR+30) | 85 → 0 | 15 → 100 |
| (tR+30) – (tR+45) | 0 | 100 |
| (tR+45) – (tR+60) | 85 | 15 |
| (tR+60) – (tR+70) | 85 | 15 |
| tR – время удерживания ампициллина, определённое по хроматограмме раствора сравнения. |

Уравновешивают колонку при ПФБ–ПФА 15:85 в течение не менее 1 ч.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения (ПФБ–ПФА 15:85), раствор для идентификации и испытуемый раствор (градиентный режим).

*Относительное время удерживания соединений.* Ампициллин – 1 (около 11 мин); ампициллина димер – 2,8.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для идентификации.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками ампициллина и цефрадина должно быть не менее 3,0. При необходимости корректируют соотношение подвижных фаз.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика ампициллина димера не должна превышать 4,5 площади пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать двукратную площадь пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

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

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

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

**Вода.**Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,3 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 ампициллина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно. Срок наблюдения – 48 ч.

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

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

\*\***Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Корректируют соотношение подвижных фаз при необходимости.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ампициллина натрия.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина натрия *относительное стандартное отклонение* площади пика ампициллина должно быть не более 1,0 % (6 определений).

Содержание ампициллина натрия C16H18N3NaO4S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика ампициллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ампициллина на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина натрия; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца ампициллина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание ампициллина натрия в фармакопейном стандартном образце ампициллина натрия, %; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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