**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ампициллин тригидрат** |  | **ФС.2.1.0057** |
| **Ампициллин** |  |  |
| **Ampicillinum trihydricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0057.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H19N3O4S·3H2O | М.м. 403,45 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % ампициллина C16H19N3O4S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

\*Растворяется в разбавленных растворах кислот и щелочных гидроксидов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр ампициллина тригидрата, 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 тригидрата.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От +280 до +305 в пересчёте на безводное вещество (0,25 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**рН раствора.** От 3,5 до 5,5 (0,25 % 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 сут.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Смешивают 0,5 мл 4 % раствора фосфорной кислоты, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М и 50 мл ацетонитрила и доводят водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Смешивают 0,5 мл 4 % раствора фосфорной кислоты, 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М и 400 мл ацетонитрила и доводят водой до 1000 мл.

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

*Раствор стандартного образца ампициллина*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ампициллина безводного растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*.

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мг фармакопейного стандартного образца цефрадина, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. Смешивают 5,0 мл полученного раствора с 5,0 мл раствора стандартного образца ампициллина.

*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; |
| Объем пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – tR | 85 | 15 | Изократический |
| tR – (tR+30) | 85 → 0 | 15 → 100 | Линейный градиент |
| (tR+30) – (tR+45) | 0 | 100 | Изократический |
| (tR+45) – (tR+60) | 85 | 15 | Изократический |
| tR – время удерживания ампициллина, определённое по хроматограмме *раствора сравнения В*. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (ПФА—ПФБ 850:150) *разрешение (R)* между пиками ампициллина и цефрадина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 5,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Вода.**От 12 % до 15 % (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 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Подвижная фаза*. ПФА—ПФБ 850:150.

Хроматографируют раствор стандартного образца ампициллина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина *относительное стандартное отклонение* площади пика ампициллина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание ампициллина C16H19N3O4S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.