**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ампициллин** |  | **ФС.2.1.0372** |
| **Ампициллин** |  |  |
| **Ampicillinum** |  | **Взамен ФС 42-2040-98** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H19N3O4S | М.м. 349,40 |
| [69-53-4] |  |

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-карбоновая кислота.

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.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно или 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 субстанции, 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 безводного.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

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

Испытуемые растворы готовят непосредственно перед использованием

*Испытуемый раствор А*. Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М.

*Испытуемый раствор Б.* Растворяют 1,0 г субстанции в 10 мл аммиака раствора 2 М.

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность 0,29 % раствора субстанции в воде, измеренная при длине волны 322 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 раствора.** От 3,5 до 5,5 (0,25 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Уксусная кислота разведённая 12 %—калия дигидрофосфата раствор 0,2 М—ацетонитрил—вода 1:100:100:1799.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Уксусная кислота разведённая 12 %—калия дигидрофосфата раствор 0,2 М—ацетонитрил—вода 1:100:800:299.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 27 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

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

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

*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 – время удерживания ампициллина, определённое по хроматограмме раствора сравнения. |

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

*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 любой примеси не должна превышать площадь пика ампициллина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

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

**Сульфатная зола**. Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии 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*. ПФБ—ПФА 150:850.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 27 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФА и доводят тем же растворителем до метки.

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 1,0 % (6 определений).

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, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Необходимость включения показателя обусловлена спецификой получения субстанции.