

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

---

**Ампициллин натрия+Оксациллин натрия,  
порошок для приготовления раствора для  
внутривенного и внутримышечного  
введения**

**ФС.3.1.0115.22**

**Ампициллин+Оксациллин, порошок для  
приготовления раствора для внутривенного  
и внутримышечного введения**

**Ampicillinum natricum+Oxacillinum  
natricum, pulvis pro solutione pro injectione  
intravenosa et intramusculari**

**Вводится впервые**

---

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ампициллин натрия+оксациллин натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит ампициллин натрия  $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$  в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества ампициллина  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ .

Содержит оксациллин натрия  $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$  в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества оксациллина  $C_{19}H_{19}N_3O_5S$ .

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Порошки».

## **Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ампициллина и оксациллина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Препарат должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г препарата в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Оптическая плотность препарата, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 7,0 до 10,0 (10 % раствор препарата в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Время растворения.** В соответствии с ОФС «Время растворения». К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

## **Механические включения**

*Видимые.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые.* В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Светопоглощающие примеси.** Не более 0,3. Определение проводят методом спектрофотометрии (1 % раствор препарата в воде, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

## ***1. Примеси ампициллина***

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 1,0 мл уксусной кислоты разведённой 30 %, 100 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 100 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 1,0 мл уксусной кислоты разведённой 30 %, 100 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М, 800 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор Б—раствор А 150:850.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка, соответствующую около 0,107 г ампициллина, растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца ампициллина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца ампициллина, растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором А до метки.

*Раствор стандартного образца оксациллина натрия.* Растворяют 2 мг стандартного образца оксациллина натрия в 1 мл раствора А.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 15 мг стандартного образца ампициллина и 1 мг стандартного образца цефрадина ((6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-амино-2-(циклогекса-1,4-диен-1-ил)ацетамидо]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота, CAS 38821-53-3), растворяют в растворе А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца ампициллина и доводят объём раствора раствором А

до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объем раствора раствором А до метки.

#### *Хроматографические условия*

Колонка	250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	21,5±3,5 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	50 мкл;
Время регистрации хроматограммы	3-кратное кратное от времени удерживания пика ампициллина.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца оксациллина натрия, раствор стандартного образца ампициллина и испытуемый раствор.

*Время удерживания ампициллина – около 9 мин.*

#### *Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ампициллина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение ( $R_s$ )* между пиками цефрадина и ампициллина должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина:

- *фактор асимметрии пика ( $A_s$ )* ампициллина должен быть не менее 0,8 и не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ампициллина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки ( $N$ )*, рассчитанная по пику ампициллина, должна составлять не менее 1100 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца ампициллина (не более 5,0 %).

Не учитывают пик оксациллина и пики примесей, площадь которых менее площади ампициллина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

## **2. Примеси оксациллина**

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 6,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата, 0,56 г натрия гексансульфоната моногидрата и 50 мг натрия эдетата дигидрата в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до  $3,1 \pm 0,1$ . Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 150:850.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка, соответствующую около 53 мг оксациллина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца оксациллина натрия.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10,6 мг (точная навеска) стандартного образца оксациллина натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси E, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 10,6 мг стандартного образца оксациллина натрия и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца оксациллина натрия и доводят объём раствора растворителем до метки.

#### Примечание

Примесь 1: (3*S*,7*R*,7*aR*)-2,2-диметил-5-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)-2,3,7,7*a*-тетрагидроимидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-дикарбоновая кислота.

Примесь A: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-амино-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота, CAS 551-16-6

Примесь B: (4*S*)-2-[карбокси(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)метил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота.

Примесь C: 5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоновая кислота, CAS 1136-45-4.

Примесь D: (4*S*)-2-[(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)метил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота, CAS 1642559-63-4

Примесь E: (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-6-[5-метил-3-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-4-карбоксамидо]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота, CAS 61-72-3

Примесь F: (2*R*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карботионовая кислота, CAS 5053-35-0

Примесь G: (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-6-[5-метил-3-(хлорфенил)-1,2-оксазол-4-карбоксамидо]-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

Примесь I: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-6-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-карбоксамидо)-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

Примесь J: (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-[(2*R*,4*S*)-4-карбокси-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-2-ил]-2-(5-метил-3-фенил-1,2-оксазол-4-

карбоксамидо)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

Колонка	250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	22 °С;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 225 нм;
Объём пробы	10 мкл.

*Режим хроматографирования*

Время, мин	ПФА, %	ПФБ, %
0–3	90	10
3–30	90 → 50	10 → 50
30–40	50 → 15	50 → 85
40–45	15	85
45–50	15 → 90	85 → 10

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца оксациллина натрия и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Оксациллин – 1 (около 19 мин); примесь А – 0,08; примеси В изомер 1 – 0,66; примесь 1 – 0,68; примеси В изомер 2 – 0,69; примеси D изомер 1 – 0,83; примеси D изомер 2 – 0,84; примесь F – 0,93; примесь С – 0,95; примесь Е – 1,09; примесь G – 1,17; примесь I – 1,19; примесь J – 1,31.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика оксациллина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* ( $R_S$ ) между пиками оксациллина и примеси Е должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца оксациллина натрия:

- *фактор асимметрии пика* ( $A_S$ ) оксациллина должен быть не менее 0,8 и не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оксациллина должно быть не более 2,5 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки* ( $N$ ), рассчитанная по пику ампициллина, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 4,5; примесь В – 2,5; примесь С – 0,5; примесь D – 1,27.

Содержание любой примеси оксациллина в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 2},$$

где  $S_1$  – площадь пика любой примеси оксациллина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика оксациллина на хроматограмме раствора стандартного образца оксациллина натрия;

$a_1$  – навеска порошка, мг;

$a_0$  – навеска стандартного образца оксациллина натрия, мг;

$P$  – содержание оксациллина натрия в стандартном образце оксациллина натрия, %;

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 0,5 %;

- примесь А – не более 0,5 %;

- примесь В – не более 1,5 %;



- примесь С – не более 0,5 %;
- примесь D – не более 0,5 %;
- примесь E – не более 1,0 %;
- примесь F – не более 0,5 %;
- примесь G – не более 0,5 %;
- примесь I – не более 0,5 %;
- примесь J – не более 0,7 %;
- любая другая примесь – не более 0,5 %;
- сумма примесей оксациллина – не более 3,0 %.

Не учитывают пик ампициллина и его примеси с относительным временем удерживания по пику оксациллина 0,2; 0,42; 0,51; 0,58; 0,72 и 0,98, а также пики примесей, площадь которых менее площади оксациллина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 3,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 60 мг (точная навеска) препарата.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или способ 2). При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают содержимое одного флакона, прибавляют 30 мл воды, встряхивают до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Стандартный раствор.* Растворяют в воде точные навески стандартных образцов ампициллина тригидрата и оксациллина натрия с получением концентраций, эквивалентных ожидаемым концентрациям ампициллина и оксациллина в испытуемом растворе.

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор. Содержание ампициллина  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  в процентах от заявленного

количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot 50}{S_0 \cdot L},$$

где  $S_1$  – площадь пика ампициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика ампициллина на хроматограмме стандартного раствора;

$C_0$  – концентрация стандартного образца ампициллина тригидрата в стандартном растворе, мг/мл;

$P$  – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина тригидрата, %;

$L$  – заявленное количество ампициллина в одном флаконе, мг.

Содержание оксациллина  $C_{19}H_{19}N_3O_5S$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $Y$ ) вычисляют по формуле:

$$Y = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 401,4}{S_0 \cdot L \cdot 423,4},$$

где  $S_1$  – площадь пика оксациллина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика оксациллина на хроматограмме стандартного раствора;

$C_0$  – концентрация стандартного образца оксациллина натрия в стандартном растворе, мг/мл;

$P$  – содержание оксациллина натрия в стандартном образце оксациллина натрия, %;

$L$  – заявленное количество оксациллина в одном флаконе, мг;

401,4 – молекулярная масса оксациллина;

423,4 – молекулярная масса оксациллина натрия.

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 15 мг суммы ампициллина и оксациллина в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,07 ЕЭ на 1 мг суммы ампициллина и оксациллина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Аммония ацетата раствор 0,2 М.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 7,7 г аммония ацетата, растворяют в 300 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—аммония ацетата раствор 0,2 М 80:150:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 37,5 мг ампициллина, прибавляют 40 мл ПФ, встряхивают до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Стандартный раствор.* Растворяют в воде точные навески стандартных образцов ампициллина тригидрата и оксациллина натрия с получением концентраций, эквивалентных ожидаемым концентрациям ампициллина и оксациллина в испытуемом растворе.

#### *Хроматографические условия*

Колонка	150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм;
Температура колонки	30 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 232 нм;
Объём пробы	10 мкл;

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- разрешение ( $R_s$ ) между пиками ампициллина и оксациллина должно быть не менее 6,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ампициллина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оксациллина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание ампициллина  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot G \cdot 50}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где  $S_1$  – площадь пика ампициллина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика ампициллина на хроматограмме стандартного раствора;

$a_1$  – навеска препарата, мг;

$C_0$  – концентрация стандартного образца ампициллина тригидрата в стандартном растворе, мг/мл;

$P$  – содержание ампициллина в стандартном образце ампициллина тригидрата, %;

$G$  – средняя масса содержимого одного флакона, мг;

$L$  – заявленное количество ампициллина в одном флаконе, мг.

Содержание оксациллина  $C_{19}H_{19}N_3O_5S$  в препарате в процентах от заявленного количества ( $Y$ ) вычисляют по формуле:

$$Y = \frac{S_1 \cdot C_0 \cdot P \cdot G \cdot 50 \cdot 401,4}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 423,4},$$

где  $S_1$  – площадь пика оксациллина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика оксациллина на хроматограмме стандартного раствора;

$a_1$  – навеска препарата, мг;

$C_0$  – концентрация стандартного образца оксациллина натрия в стандартном растворе, мг/мл;

$P$  – содержание оксациллина натрия в стандартном образце оксациллина натрия, %;

$G$  – средняя масса содержимого одного флакона, мг;

$L$  – заявленное количество оксациллина в одном флаконе, мг;

*401,4* – молекулярная масса оксациллина;

*423,4* – молекулярная масса оксациллина натрия.

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».