МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Бензилпенициллин натрия, ФС**

**порошок для приготовления**

**раствора для внутривенного и**

**внутримышечного введения Взамен ФС 42-3653-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бензилпенициллин натрия, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бензилпенициллина натрия C16H17N2NaO4S.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

**Подлинность**. *1. ИК-спектр*. Инфракрасный спектр препарата, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца бензилпенициллина натрия.

*2. Тонкослойная хроматография*

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного.

*Подвижная фаза (ПФ)*. 15 % раствор аммония ацетата, предварительно доведенный уксусной кислотой ледяной до pH 5,0 – ацетон 70:30.

*Испытуемый раствор*. 25 мг препарата растворяют в 5 мл воды.

*Раствор сравнения А*. 25 мг стандартного образца бензилпенициллина натрия растворяют в 5 мл воды.

*Раствор сравнения Б*. 25 мг стандартного образца бензилпенициллина натрия и 25 мг стандартного образца феноксиметилпенициллина калия (CAS 132-98-9) растворяют в 5 мл воды.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (5 мкг), раствора сравнения А (5 мкг) и раствора сравнения Б (5 мкг; 5 мкг). Пластинку сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей, выдерживают над парами йода до проявления зон адсорбции и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать зоне алсорбции на хроматограмме раствора сравнения А.

Зоны адсорбции на линии старта не учитывают.

Результаты анализа считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения Б четко обнаруживаются 2 зоны адсорбции.

*3. Качественная реакция*. Субстанция дает характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Прозрачность раствора. 30 % свежеприготовленный раствор препарата в воде должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 5,5 до 7,5 (10 % водный раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Время растворения. В соответствии с требованиями стандарта организации.

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

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

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворы готовят непосредственно перед использованием*.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 0,5 М раствор калия дигидрофосфата, доведенный фосфорной кислотой разведенной 10 % до pH 3,5 ± 0,1 – метанол – вода 10:30:60.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. 0,5 М раствор калия дигидрофосфата, доведенный фосфорной кислотой разведенной 10 % до pH 3,5 ± 0,1 – метанол – вода 10:40:50.

*Испытуемый раствор*. 80 мг препарата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. 10 мг стандартного образца бензилпенициллина натрия и 10 мг примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б*. 4 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь В – фенилуксусная кислота, CAS 103-82-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0 – *tR* | 70 | 30 | Изократический |
| *tR* – (*tR* + 20) | 70 → 0 | 30 → 100 | Линейный градиент |
| (*tR* + 20) – (*tR* + 35) | 0 | 100 | Изократический |
| (*tR* + 35) – (*tR* + 50) | 70 | 30 | Изократический |
| *tR* – время удерживания пика бензилпенициллина на хроматограмме раствора сравнения *В* |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения А в изократическом режиме (ПФА – ПФБ 70:30), раствор сравнения Б и воду (*холостой раствор*) в градиентном режиме.

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора сравнения А) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением: *разрешение* (*R*) между пиками примеси В и бензилпенициллина должно быть не менее 6,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1 %).

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 2,0 г (точная навеска) субстанции.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,16 ЕЭ на 1 мг бензилпенициллина натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 5000 ЕД (активного вещества) препарата в 0,5 мл воды на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

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

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. ПФА – ПФБ 70:30.

*Испытуемый раствор*. Около 50,0 мг (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. Около 50,0 мг (точная навеска) стандартного образца бензилпенициллина натрия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы в изократическом режиме.

Содержание бензилпенициллина натрия C16H17N2NaO4S в процентах (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика бензилпенициллина натрия на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика бензилпенициллина натрия на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца бензилпенициллина натрия, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце бензилпенициллина натрия, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество бензилпенициллина натриевой соли в препарате, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.