**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Феноксиметилпенициллин** |  | **ФС** |
| **Феноксиметилпенициллин** |  |  |
| **Phenoxymethylpenicillinum** |  | **Взамен ФС 42-2579-97** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H18N2O5S | М.м. 350,39 |
| [87-08-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Диметил-7-оксо-6-(2-феноксиацетамидо)-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

Феноксиметилпенициллин образуется при росте некоторых штаммов Penicillium notatum или родственных микроорганизмов.

Содержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % по сумме процентного содержания феноксиметилпенициллина C16H18N2O5S и 4-гидроксифеноксиметилпенициллина в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Растворим в спирте, очень мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца феноксиметилпенициллина.

# *2.* *ТСХ* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254, 2–10 мкм, на алюминиевой подложке.

*Предварительная подготовка пластинки.* Пластинку помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт 100 % длины пластинки, её выдерживают в течение 10 мин, вынимают и сушат на воздухе в течение 15 мин. Подготовку пластинки проводят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетон—аммония ацетата раствор—уксусная кислота ледяная 30:70:5,0.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца феноксиметилпенициллин*а*.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25 мг фармакопейного стандартного образца феноксиметилпенициллина, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 25 мг фармакопейного стандартного образца бензилпенициллина калия и 25 мг фармакопейного стандартного образца феноксиметилпенициллина и доводят водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 1 мкл испытуемого раствора (5 мкг), раствора стандартного образца феноксиметилпенициллина фумаровой кислоты (5 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в потоке тёплого воздуха, помещают в камеру, насыщенную парами йода до появления зон адсорбции, и просматривают сквозь стеклянную подложку при дневном освещении.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца феноксиметилпенициллина.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на формальдегида раствор в серной кислоте (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +190 до +200 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

**рН**. От 2,4 до 4,0 (0,5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Для приготовления растворов используют подходящую пластиковую посуду. Все растворы хранят при 10 °С не более 42 ч.

*Буферный раствор.* К 250 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М прибавляют 500 мл воды, доводят значение рН до 6,5 Натрия гидрокарбоната раствором 8,4 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА*). Буферный раствор—метанол—вода 10:30:60.

*Подвижная фаза Б (ПФБ*). Буферный раствор—вода —метанол 5:35:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 80,0 мг субстанции, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца феноксиметилпенициллина для идентификации пиков, содержащего примеси B, D, E, и F, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Примечание

Примесь А (бензилпенициллин): (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-(2-фенилацетамидо)-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота [61-33-6].

Примесь B: феноксиуксусная кислота, CAS 122-59-8.

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

Примесь D (4-гидроксифеноксиметилпенициллин): (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[2-(4-гидроксифенокси)ацетамидо]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота [20880-67-5].

Примесь E (пеницилловые кислоты феноксиметилпенициллина): (4*S*)-2-[карбокси[(2-феноксиацетамидо)метил]-5,5-диметил-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота.

Примесь F (пенилловые кислоты феноксиметилпенициллина): (2*RS*,4*S*)-5,5-диметил-2-[(2-феноксиацетамидо)метил]-1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 100 Å, 3 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0−2 | 85 | 15 |
| 2−5 | 85 → 70 | 15 → 30 |
| 5−17 | 70 → 0 | 30 → 100 |
| 17−22 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Феноксиметилпенициллин – 1 (около 11 мин); примесь B – около 0,29; примесь D – около 0,38; примесь E – около 0,55 и 0,61; примесь F – около 0,88 и 0,95.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей B, D, E, и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу феноксиметилпенициллина для идентификации пиков, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси F и феноксиметилпенициллина должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика феноксиметилпенициллина должно быть не менее 20.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 0,5; примесь Е – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков примеси E (сумма изомеров) и примеси F (сумма эпимеров) не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать 0,15 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- сумма площадей пиков всех примесей, кроме примеси D, не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**4-гидроксифеноксиметилпенициллин (примесь D).** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Для расчёта содержания примеси D умножают площадь пика примеси D на соответствующий поправочный коэффициент – 1,7.

*Допустимое содержание примеси* D. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,6 мг феноксиметилпенициллина в 0,5 мл фосфатного буферного раствора рН 6,8–7,0. Срок наблюдения – 48 ч.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

*Раствор стандартного образца феноксиметилпенициллина калиевой соли.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 55,0 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца феноксиметилпенициллина калиевой соли, растворяют в буферном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Содержание феноксиметилпенициллина C16H18N2O5S в препарате в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100∙350,39}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)∙388,48} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика феноксиметилпенициллина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика феноксиметилпенициллина на хроматограмме раствора стандартного образца феноксиметилпенициллина калиевой соли; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца феноксиметилпенициллина калиевой соли, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей, %; |
|  | *P* | – | содержание феноксиметилпенициллина калиевой соли в фармакопейном стандартном образце феноксиметилпенициллина калиевой соли, %; |
|  | $$350,39$$ | – | молекулярная масса феноксиметилпенициллина; |
|  | $$388,48$$ | – | молекулярная масса феноксиметилпенициллина калиевой соли. |

Рассчитывают сумму процентного содержания феноксиметилпенициллина и 4-гидроксифеноксиметилпенициллина.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.