|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Линкомицина гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС** |
| **Линкомицин** |  |  |
| **Lincomycini hydrochloridum monohydricus** |  | **Взамен ФС 42-2223-92** |

|  |
| --- |
|  |

(2*S*,4*R*)-1-Метил-4-пропил*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид моногидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C18H34N2O6S·HCl·H2O | М.м. 461,0М.м. 443,0 (безводный) |

Представляет собой смесь антибиотиков, продуцируемых штаммами *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* или полученных другим способом.

Содержит не менее 89,5 % и не более 102,0 % линкомицина гидрохлорида C18H34N2O6S·HCl в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в ацетоне.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в 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 стандартного образца линкомицина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От +135 до +150 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (4 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2,0 г субстанции в 20 мл воды, свободной от диоксида углерода, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдержать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 5,5 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 34 г фосфорной кислоты концентрированной в 900 мл воды, доводят рН раствора аммиака раствором концентрированным 25 % до 6,10±0,05 и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 80:170:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца линкомицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг стандартного образца линкомицина гидрохлорида для проверки пригодности (содержит примеси А, В и С) в 2 мл ПФ.

Примечание.

Линкомицин B: (2*S*,4*R*)-1-Метил-*N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]-4-этилпирролидин-2-карбоксамид, CAS 2520-24-3;

Примесь А: (2*R*,4*R*)-1-метил-4-пропил*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамид;

Примесь В: (2*S*,4*EZ*)-1-метил-4-пропилиден*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамид,CAS 37744-65-3;

Примесь С: (2*S*,4*R*)-4-пропил*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамид, CAS 2256-16-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии,5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5,5-кратное от времени удерживания пика линкомицина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В), раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений*. Линкомицин – 1 (около 10 мин); примесь С – около 0,4; линкомицин В – около 0,5; примесь А – около 0,7; примесь В – около 1,2 (первый пик) и около 1,3(второй пик).

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиком линкомицина и первым пиком примеси В должно быть не менее 1,8.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков примеси В не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси С не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,2 %);

– площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б) (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (менее 0,05 %).

**Линкомицин В.** Не более 5,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Содержание линкомицина В в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·10·2·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10·100·(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика линкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца линкомицина гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание линкомицина гидрохлорида в стандартном образце линкомицина гидрохлорида, %. |

**Вода.** От 3,0 % до 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,0005 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 2,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 2 мг линкомицина в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг линкомицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**\*Испытание на депрессорные вещества.** Субстанция не должна обладать депрессорным действием (ОФС «Испытание на депрессорные вещества»). Тест-доза – 3 мг линкомицина в 0,2 мл 0,9%раствора натрия хлорида для инъекций на 1 кг массы животного, внутривенно.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

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

Хроматографируют раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

Содержание линкомицина гидрохлорида C18H34N2O6S·HCl в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10·(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика линкомицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца линкомицина гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание линкомицина гидрохлорида в стандартном образце линкомицина гидрохлорида, %. |

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

\*Проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.