|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рифамицин натрия** |  | **ФС** |
| **Рифамицин**  |  |  |
| **Rifamycinum natrii** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-21-(Ацетилокси)-6,9,17,19-тетрагидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-23-метокси-1,11-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеназано)нафто[2,1-*b*]фуран-5-олат натрия |
|  |
| C37H46NNaO12 | М.м. 719,8 |

Натриевая соль рифамицина SV, полученная путем химической трансформации рифамицина В, который продуцируется во время роста штаммов *Amycolatopsis mediterranei* или непосредственно из некоторых из мутантных штаммов *A. mediterranei*.

Содержит не менее 900 МЕ/мг рифамицина натрия C37H46NNaO12  в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Порошок красного цвета.

**Растворимость**. Очень легко растворим в этаноле, растворим в воде.

**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 рифамицина натрия.

## *2.* *Качественная реакция*. Растворяют 70 мг субстанции в 0,5 мл воды, прибавляют 1,5 мл метоксифенилуксусной кислоты реактива. Раствор охлаждают на ледяной бане в течение 30 мин; должен образовываться осадок. Пробирку с полученным раствором помещают в воду, нагретую до 20°С, перемешивают в течение 5 мин; осадок не должен исчезать. Прибавляют 1,0 мл аммиака раствора 10 %; осадок должен раствориться полностью. Прибавляют 1,0 мл аммония карбоната раствора 15,8 %; не должен образовываться осадок.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельный показатель поглощения.** От 190 до 210 (в максимуме поглощения) при длине волны 445 нм в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Раствор аскорбиновой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г аскорбиновой кислоты, растворяют в фосфатном буферном растворе рН 7,0 (1) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствором аскорбиновой кислоты. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствором аскорбиновой кислоты до метки, оставляют на 30 мин.

**рН**. От 6,5 до 8,0 (5 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор рН 3,0.* В 800 мл воды растворяют 3,9 гнатрия дигидрофосфата и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 3,0±0,1. Объём полученного раствора доводят водой до 1000,0 мл.

*Буферный раствор рН 7,5.* В 800 мл воды растворяют 3,9 гнатрия дигидрофосфата и доводят значение рН раствора натрия гидроксидом до 7,5±0,1. Объём полученного раствора доводят водой до 1000,0 мл.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 7,52 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Буферный раствор рН 7,5—ацетонитрил 300:700.

*Растворитель.* Ацетонитрил — буферный раствор рН 3,0 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10 мг стандартного образца рифамицина В (примесь А) и 40 мг стандартного образца рифамицина S (примесь В), растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25 мг субстанции и 8 мг стандартного образца рифамицина S (примесь В), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

примесь А (рифамицин B): {[(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-21-(ацетилокси)-5,6,17,19-тетрагидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-23-метокси-1,11-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеназано)нафто[2,1-*b*]фуран-9-ил]окси}уксусная кислота, CAS 13929-35-6;

примесь В (рифамицин S): [(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,17,19-тригидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-23-метокси-1,6,9,11-тетраоксо-1,2,6,9-тетрагидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеназано)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат, CAS 13553-79-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 20 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 80→20 | 20→80 |
| 40–45 | 20 | 80 |
| 45–70 | 20→80 | 80→20 |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(Rs)* между пиками рифамицина SV и примесью В должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь пика примеси В рифамицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 2,0 %);

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А рифамицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примесей А и В), не должна превышать площадь пика примеси В рифамицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 площади пика примеси В ривамицина на хроматограмме стандартного раствора (менее 0,1 %).

**Вода**. От 12 до 17 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят микробиологическим методом в соответствии с ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар».

**Хранение**. В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.