**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Рокситромицин ФС**

**Рокситромицин**

**Roxithromycinum Вводится впервые**

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*S*,12*R*,13*S*,14*R*)-7,12,13-Тригидрокси-10-[(*E*)-(2-метоксиэтокси)метокси]имино]-4-[(2,6-Дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-*рибо*-L-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1- оксациклотетрадекан-2-он



|  |  |
| --- | --- |
| C41H76N2O15 | М.м. 837,0 |

Субстанция представляет собой полусинтетический антибиотик из группы макролидов, полученный из продуктов брожения.

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % рокситромицина C41H76N2O15 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических соединений вещество.

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в этаноле, метиленхлориде и ацетоне, очень мало растворим в воде.

\*Мало растворим в хлористоводородной кислоте разведённой 10 %.

**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 рокситромицина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метилхлорида, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рокситромицина на хроматограмме раствора стандартного образца рокситромицина (испытание «Количественное определение»).

 **Удельное вращение**.От − 93 до − 96 в пересчете на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 мг субстанции, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

*Буферный раствор рН 5,3.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 48,6 г аммония дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 5,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 4,3.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 59,7 г аммония дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 4,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор рН 5,3 30:70.

 *Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 4,3 260:740.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Вода—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор.*  В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рокситромицина (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца рокситромицина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рокситромицина (Б).* В мерную колбу на 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца рокситромицина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2 мгстандартного образца рокситромицина для проверки пригодности хроматографической системы в 1,0 мл растворителя.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу на 100 мл помещают 1,0 мл толуола и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,2 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А (эритромицин А): (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-7,12,13-Тригидрокси-4-[(2,6-дидезокси-3-*C*-метил-3-*O*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)окси]-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-{[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-β-D-*ксило*-гексопиранозил]окси}-14-этил-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион, CAS 114-07-8.

Примесь B: 3-*O*-де(2,6-дидезокси-3-*С*-метил-3-*О*-метил-α-L-*рибо*-гексопиранозил)эритромицин 9-(*E)*-{*О*-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим}, CAS 214902-82-6.

Примесь C: эритромицин 9-(*E*)-оксим, CAS 13127-18-9.

Примесь D: эритромицин 9-(*Z)*-{*О*-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим}, CAS 134931-00-3.

Примесь E: 3ʹʹ-*O*-деметилэритромицин 9-(*E)*-{*О*-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим}, CAS 1460313-66-9.

Примесь F: 3ʹ*-N-*деметилэритромицин 9-(*E*)-{*О*-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим}, CAS 118267-18-8.

Примесь G: эритромицин 9-(*E*)-(*О*-{[(2-метоксиэтокси)метокси]метил}оксим), CAS 425365-64-6.

Примесь H: 12-дезоксиэритромицин 9-(*E*)-{*О*-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим}, CAS 425365-65-7.

Примесь I: 2*′*-*О*-[(2-метоксиэтокси)метил]эритромицин 9-(*E*)-{*О*-[(2-метоксиэтокси)метил]оксим}, CAS 425365-66-8.

Примесь J: эритромицин 9-(*E*)-{*О*-[(2-[хлороэтокси)метил]оксим}, CAS 134834-12-1.

 *Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, c размером пор 10 нм и содержанием углерода около 19 %; |
| Температура колонки | 15 °С; |
| Температура инжектора | 8 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-50 | 100 | 0 |
| 50-51 | 100→90 | 0→10 |
| 51-80 | 90 | 10 |
| 80-81 | 90→100 | 10→0 |
| 81-100 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца рокситромицина (Б), стандартный и испытуемый растворы.

*Идентификация пиков.* Хроматограмма стандартного раствора используется для идентификации пика толуола.

 *Относительное временя удерживания соединений.* Рокситромицин – 1 (около 22 мин); примесь A – около 0,28, примесь B – около 0,31, примесь C – около 0,33; примесь D – около 0,62; примесь E – около 0,67; примесь F – около 0,83; примесь G – около 1,15; примесь H – около 1,85; примесь J – около 2,65; примесь I – около 3,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, отношение *максимум/минимум (p/v)* между пиками рокситромицина и примеси G должно быть не менее 2,0.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рокситромицина на хроматограмме раствора стандартного образца рокситромицина (Б); |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца рокситромицина, мг; |
|  | *P* | − | содержание рокситромицина в стандартном образце рокситромицина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь G – не более 1,0 %;

– каждая из примесей A, B, C, D, E, F, H, I и J – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, обусловленные толуолом и пики менее 0,05 %.

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в смеси вода—ацетон 15:85 и доводят объём тем же растворителем до метки.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

*Буферный раствор рН 5,3.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 49,1 г аммония дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 5,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза***.** Ацетонитрил—буферный раствор pH 5,3 307:693.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 мм × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, c размером пор 10 нм и содержанием углерода около 19 %; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца рокситромицина (А) и раствор 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 рокситромицина и примеси G должно быть не менее 1,5.

Содержание рокситромицина C41H76N2O15 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{S\_{0}∙a∙25∙(100-W)} =\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a∙(100-W)}, $$

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

**Хранение**. В герметично закрытой упаковке.

\*Приводится для информации.