**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рифаксимин** |  | **ФС** |
| **Рифаксимин** |  |  |
| ***Rifaximinum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)5,6,21,23-Тетрагидрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24-октаметил-1,15-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]-триеноимино)[1]бензофуро[4,5-*e*]пиридо[1,2-*a*]бензимидазол-25-ил]ацетат |
|  |
| C43H51N3O11 | М.м. 785,9 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % рифаксимина C43H51N3O11 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Красно-оранжевый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Растворим в ацетоне и метаноле, практически нерастворим 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 рифаксимина.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,16 г аммония формиата в 800 мл воды и доводят pH раствора аммиака раствором 10 % до 7,2±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор А.* Ацетонитрил—метанол 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Буферный раствор—раствор А 370:630.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,10 г субстанции, растворяют в 8 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2,5 мг стандартного образца рифаксимина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь H, в 2 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь D: [(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)5,6,20,21,23-пентагидрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-1,15-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]-триеноимино)[1]бензофуро[4,5-*e*]пиридо[1,2-*a*]бензимидазол-25-ил]ацетат.

Примесь H: [(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)5,6,21,23-тетрагидрокси-16-(гидроксиметил)-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-1,15-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]-триеноимино)[1]бензофуро[4,5-*e*]пиридо[1,2-*a*]бензимидазол-25-ил]ацетат, CAS 1210022-90-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 276 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика рифаксимина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Рифаксимин – 1 (около 12 мин); примеси D и H – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика рифаксимина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между сдвоенным пиком примесей D и H и пиком рифаксимина должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь сдвоенного пика примесей D и H не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 4,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**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 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) субстанции, 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 стандартного образца рифаксимина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца рифаксимина, 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.

Хроматографируют раствор стандартного образца рифаксимина и испытуемый раствор.

Содержание рифаксимина C43H51N3O11 в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙50∙5∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙50∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙200}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)} ,$$

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

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.