МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тейкопланин** |  | **ФС** |
| **Тейкопланин** |  |  |
| **Teicoplaninum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| Тейкопланин | R | R' |  |
| A2-1 C88H95Cl2N9O33 |  |  | М.м. 1877,6 |
| A2-2 C88H97Cl2N9O33 |  | М.м. 1879,7 |
| A2-3 C88H97Cl2N9O33 |  | М.м. 1879,7 |
| A2-4 C89H99Cl2N9O33 |  | М.м. 1893,7 |
| A2-5 C89H99Cl2N9O33 |  | М.м. 1893,7 |
| A3-1 C72H68Cl2N8O28 | H | - | М.м. 1564,3 |
| A2-1a C87H95Cl2N9O33 |  |  | М.м. 1865,6 |
| A2-1b C87H95Cl2N9O33 |  | М.м. 1865,6 |

Субстанция представляет собой смесь гликопептидов, продуцируемых штаммами *Actinoplanes teichomyceticus sp.*, основными компонентами которой являются продукты ферментации: тейкопланин А2-1,
тейкопланин А2-2, тейкопланин А2-3, тейкопланин А2-4, тейкопланин А2-5 и тейкопланин А3-1, а также два второстепенных компонента: А2-1а и А2-1b.

Обладает антимикробной активностью не менее 900 ЕД/мг в пересчёте на безводное и не содержащее натрия хлорида вещество.

Описание. Белый или желтоватый аморфный порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в диметилформамиде, практически нерастворим в спирте 96 %.

**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 тейкопланина.
2. *ВЭЖХ.* Время удерживания каждого из пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания каждого из соответствующих пиков на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,8 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY3 или B4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,5 до 7,5. (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Компонентный состав.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 3,0 г натрия дигидрофосфата безводного в 800 мл воды, доводят рН натрия гидроксида раствором 1 М до 6,00±0,05 и доводят объём раствора водой до 1 л.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,10 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца тейкопланина для идентификации компонентов, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, сферический; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 30 | 100 → 50 | 0 → 50 |
| 30 – 31 | 50 → 10 | 50 → 90 |
| 31 – 35 | 10 | 90 |
| 35 – 40 | 10 → 100 | 90 → 0 |
| 40 – 50 | 100 | 0 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков тейкопланина используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу тейкопланина для идентификации компонентов.

*Относительное время удерживания соединений:*

- тейкопланин А2-2 – 1 (около 18 мин);

- группа тейкопланинов А3 –не более 0,70:

 - тейкопланин А3-1 – около 0,43;

- группа тейкопланинов А2 – больше 0,70, включая:

 - группа тейкопланинов А2-1 – от 0,70 до 1,00:

 - тейкопланин А2-1а – около 0,85;

 - тейкопланин А2-1b – около 0,88;

 - тейкопланин А2-1 – около 0,93;

 - тейкопланин А2-2 – около 1,00;

- группа тейкопланинов А2-3 – от 1,00 до 1,12:

 - тейкопланин А2-3 – около 1,03;

- тейкопланин А2-4 – около 1,12;

- группа тейкопланинов А2-5 – от 1,12 до 1,25:

 - тейкопланин А2-5 – около 1,15;

- группа тейкопланинов А2-6 – не менее 1,25:

 - родственная примесь тейкопланина А2-6а – около 1,25;

 - родственная примесь тейкопланина А2-6b – около 1,30;

 - родственная примесь тейкопланина А2-6c – около 1,38.

*Пригодность хроматографической системы*

Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к стандартному образцу тейкопланина для идентификации компонентов.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тейкопланина А2-4 и тейкопланина А2-5 должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика тейкопланина А2-2 должно быть не менее 40.

Содержание каждого из компонентов субстанции в процентах (Х) вычисляют по формулам:

- $группа тейкопланинов А\_{3}=\frac{0,83∙S\_{3}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2}=\frac{S\_{2}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-1}=\frac{S\_{2-1}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-1а}=\frac{А\_{2-1a}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-1b}=\frac{А\_{2-1b}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-1}=\frac{S\_{2-1}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-2}=\frac{А\_{2-2}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-3}=\frac{S\_{2-3}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-3}=\frac{А\_{2-3}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-4}=\frac{А\_{2-4}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-5}=\frac{S\_{2-5}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $тейкопланин А\_{2-5}=\frac{А\_{2-5}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

- $группа тейкопланинов А\_{2-6}=\frac{S\_{2-6}}{S\_{2}+0,83∙S\_{3}}∙100;$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S2* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S3* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А3 на хроматограмме испытуемого раствора; не учитывают пики примеси А; |
|  | *S2-6* | − | сумма площадей пиков с относительным временем удерживания более 1,25 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S2-1* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2-1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-1a* | − | площадь пика тейкопланина А2-1a на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-1b* | − | площадь пика тейкопланина А2-1b на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-1* | − | площадь пика тейкопланина А2-1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-2* | − | площадь пика тейкопланина А2-2 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S2-3* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2-3 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-3* | − | площадь пика тейкопланина А2-3 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-4* | − | площадь пика тейкопланина А2-4 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S2-5* | − | сумма площадей пиков тейкопланина группы А2-5 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *A2-5* | − | площадь пика тейкопланина А2-5 на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание компонентов:*

- группа тейкопланинов А2 – не менее 84,0 % и не более 98,0%;

- тейкопланин А2-2 – не менее 37,0 % и не более 50,0 %;

- группа тейкопланинов А2-1 – не менее 10,0 % и не более 19,0%;

- группа тейкопланинов А2-5 – не менее 7,0 % и не более 17,0%;

- тейкопланин А2-4 – не менее 7,0 % и не более 15,0 %;

- тейкопланин А2-5 – не менее 7,0 % и не более 15,0 %;

- группа тейкопланинов А2-3 – не менее 5,0 % и не более 11,0%;

- группа тейкопланинов А3 – не менее 4,0 % и не более 12,0%;

- тейкопланин А2-3 – не менее 4,0 % и не более 8,5,0 %;

- тейкопланин А2-1 – не менее 2,0 % и не более 7,0 %;

- тейкопланин А2-1а – не менее 0,5 % и не более 5,5 %;

- тейкопланин А2-1b – не менее 0,5 % и не более 4,0 %;

- группа тейкопланинов А2-6 – не более 5,0%.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,5 %).

**Родственные примеси**

1. ***Примесь А***

Не более 0,2 %. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Компонентный состав» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 50 мг стандартного образца примеси А, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь A (мезитилоксид): 4-метилпент-3-ен-2-он, CAS 141-79-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Тейкопланин А2-2 – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,6.

*Допустимое содержание примеси*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А.

***2. Другие примеси***

Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Компонентный состав».

Хроматографируютраствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Для идентификации пиков родственных примесей тейкопланина используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы*.* Любой пик на хроматограмме испытуемого раствора, не идентифицируемый по хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, следует рассматривать как относящийся к не родственным примесям тейкопланина, пока он не охарактеризован другими способами.

Родственной примесью тейкопланина называется вещество, обладающее такой же структурой гликопептидного ядра, состоящего из линейного гептапептидного агликона, α-D-маннозы и ацетил-β-D-глюкозамина.

Структура боковых R'-цепей в родственных примесях тейкопланина A2-6a, A2-6b и A2-6c неизвестна.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$родственные примеси тейкопланина A\_{RSTLx}\frac{A\_{RSTLx}}{S2+0,83∙S\_{3}}∙100;$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *АRSTLx* | − | площадь пика каждой из родственных примесей тейкопланина на хроматограмме испытуемого раствора; |

$$не родственные примеси тейкопланина A\_{Lx}\frac{A\_{Lx}}{S2+0,83∙S\_{3}}∙100;$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *АLx* | − | площадь пика любой не родственной примеси тейкопланина на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примесей:*

– тейкопланин А2-6с – не более 2,5 %;

– тейкопланин А2-6a – не более 1,5 %;

– тейкопланин А2-6b – не более 1,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,5 %;

– сумма других примесей – не более 1,5 %.

**Вода.** Не более 15 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 5,0 %. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в 300 мл воды, прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг натрия хлорида NaCl.

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

**\*Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 4 мг (активного вещества) субстанции в 0,5 мл воды для инъекций на мышь, внутривенно.

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,31 ЕЭ на 1 мг тейкопланина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**\*Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

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

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

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