МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рифаксимин, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Рифаксимин, таблетки** |  |  |
| **Rifaximini tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рифаксимин, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества рифаксимина C43H51N3O11.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество рифаксимина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Буферный раствор; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 38,01 г натрия фосфата додекагидрата в 900 мл воды, прибавляют 4,5 г натрия лаурилсульфата и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,40±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до получения ожидаемой концентрации рифаксимина около 0,04 мг/мл.

*Раствор стандартного образца рифаксимина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рифаксимина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца рифаксимина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца рифаксимина:

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* рифаксимина должен быть не более 2,0;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика рифаксимина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рифаксимина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Количество рифаксимина C43H51N3O11, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙1000∙1}{S\_{0}∙L∙25∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙4}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика рифаксимина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика рифаксимина на хроматограмме раствора стандартного образца рифаксимина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рифаксимина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание рифаксимина в стандартном образце рифаксимина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рифаксимина в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (*Q*) от заявленного количества рифаксимина C43H51N3O11.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*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 навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,10 г рифаксимина, прибавляют 8 мл ацетонитрила, перемешивают в течение 20 мин, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

*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.* Растворяют2,5 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, cиликагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 276 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-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.

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* рифаксимина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика рифаксимина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рифаксимина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*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 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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 точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг рифаксимина, прибавляют 70 мл растворителя, перемешивают в течение 20 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рифаксимина*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рифаксимина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца рифаксимина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца рифаксимина:

*- фактор асимметрии* *пика (AS)* рифаксимина должен быть не более 2,0;

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика рифаксимина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рифаксимина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание рифаксимина C43H51N3O11 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙25∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика рифаксимина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика рифаксимина на хроматограмме раствора стандартного образца рифаксимина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рифаксимина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание рифаксимина в стандартном образце рифаксимина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рифаксимина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».