МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Рифампицин, таблетки ФС**

**Рифампицин, таблетки**

**Rifampicini tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рифампицин, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рифампицинаC43Н58N4O12.

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

**Подлинность.**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рифампицина на хроматограмме раствора стандартного образца рифампицина (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области длин волн от 220 до 500 нм должен иметь максимумы при 237, 254, 334 и 475 нм.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество рифампицина, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37±0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую таблетку погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до получения концентрации рифампицина около 15 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца рифампицина.* Около 37 мг (точная навеска) стандартного образца рифампицина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл среды растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца рифампицина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рифампицина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рифампицина в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) рифампицина C43Н58N4O12.

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

*Раствор для приготовления подвижной фазы*. Растворяют 1,9 г натрия перхлората в 200 мл воды, прибавляют 1 мл фосфорной кислоты концентрированной, 5,9 г лимонной кислоты, 20,9 г калия дигидрофосфата, доводят водой до 1000 мл и перемешивают.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—раствор для приготовления подвижной фазы 35:65.

*Смесь растворителей*. К 10 объемам 21,01 % раствора лимонной кислоты прибавляют 23 объема 13,61 % раствора калия дигидрофосфата, 77 объемов 17,42 % раствора дикалия гидрофосфата, 250 объемов ацетонитрила и 640 объемов воды.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 20,0 мг рифампицина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл ацетонитрила, встряхивают в течение 3 мин и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора смесью растворителей до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца рифампицина*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг стандартного образца рифампицина, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг стандартного образца рифампицина хинона, растворяют в ацетонитриле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца рифампицина и доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

Примечание.

Рифампицина хинон: [(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-8-[*N*-(4-метилпиперазин-1-ил)метанимидоил]-23-метокси-1,6,9,11-тетраоксо-1,2,6,9-тетрагидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеноимино)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат, CAS 13983-13-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | двукратное от времени удерживания пика рифампицина. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца рифампицина и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение* (*R*) между пиками рифампицина и рифампицина хинона должно быть не менее 4,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рифампицина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика рифампицина хинона должна быть не более четырехкратной площади пика рифампицина хинона на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %);

– площадь любого пика, кроме пиков рифампицина и рифампицина хинона, должна быть не более площади пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме пика рифампицина хинона, не должна более чем в 4 раза превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме раствора сравнения (не более 4,0 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или 2). При использовании способа 1 определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку количественно переносят в соответствующую мерную колбу таким образом, чтобы при разбавлении до необходимого объема, как указано в условиях испытания «Количественное определение», каждый мл раствора содержал около 20 мкг рифампицина.

Содержание рифампицина C43Н58N4O12 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рифампицина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рифампицина в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Потеря в массе при высушивании. Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 2,0 г (точная навеска) порошка растертых таблеток сушат при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 0,67 кПа (5 мм рт. ст.) в течение 3 ч.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,1 г рифампицина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл метанола и встряхивают в течение 3 мин. Доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора фосфатным буферным раствором рН 7,4 до метки.

*Раствор стандартного образца рифампицина*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца рифампицина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл метанола, перемешивают до полного растворения навески и доводят объем полученного раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора фосфатным буферным раствором рН 7,4 до метки.

*Раствор сравнения*. Фосфатный буферный раствор рН 7,4.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца рифампицина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание рифампицина C43Н58N4O12 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца рифампицина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рифампицина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание рифампицина в стандартном образце рифампицина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рифампицина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.