**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Линкомицина гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0448** |
| **Линкомицин** |  |  |
| **Lincomycini hydrochloridum monohydricus** |  | **Взамен ФС 42-2223-92** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H34N2O6S·HCl·H2O | М.м. 461,0М.м. 443,0 (безводный) |
| [7179-49-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*,4*R*)-1-Метил-4-пропил*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид моногидрат.

Представляет собой смесь антибиотиков, продуцируемых штаммами *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* или полученных другим способом.

Содержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % линкомицина гидрохлорида C18H34N2O6S·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца линкомицина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +135° до +150° в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (4 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным
(ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдержать сравнение с эталоном Y6(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 3,5 до 5,5 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 34 г фосфорной кислоты концентрированной в 900 мл воды и доводят значение рН аммиака раствором концентрированным 25 % до 6,10. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 80:170:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца линкомицина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца линкомицина гидрохлорида для проверки пригодности системы (содержит примеси А, В и С) в 2 мл ПФ.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Линкомицин B: (2*S*,4*R*)-1-метил-*N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]-4-этилпирролидин-2-карбоксамид [2520-24-3].

Примесь А: (2*R*,4*R*)-1-метил-4-пропил*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамид.

Примесь В: (2*S*,4*EZ*)-1-метил-4-пропилиден*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамид [37744-65-3].

Примесь С: (2*S*,4*R*)-4-пропил*-N*-[1,6,8-тридезокси-1-(метилсульфанил)-D-*эритро*-α-D-*галакто*-октопираноз-6-ил]пирролидин-2-карбоксамид [2256-16-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5,5-кратное от времени удерживания пика линкомицина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В), раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Линкомицин – 1 (около 10 мин); примесь С – около 0,4; линкомицин В – около 0,5; примесь А – около 0,7; примесь В – около 1,2 (первый пик) и около 1,3 (второй пик).

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение*(*RS*) между пиком линкомицина и первым пиком примеси В должно быть не менее 1,8.

На хроматограмме раствора *стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В):*

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику линкомицина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать пятикратную площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков примеси В не должна превышать пятикратную площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать двукратную площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,2 %);

- площадь пика единичной неидентифицированной примеси не должна превышать площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (Б) (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (В) (менее 0,05 %).

**Линкомицин В.** Не более 5,0 %. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Содержание линкомицина В в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙100}{S\_{1}+S\_{2}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика линкомицина В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{2}$$ | – | площадь пика линкомицина на хроматограмме испытуемого раствора. |

**Вода.** От 3,1 % до 4,6 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,0005 %. ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 6) в зольном остатке, полученном после сжигания 2,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

\***Аномальная токсичность.** Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 2 мг линкомицина в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь, внутривенно.
Срок наблюдения – 48 ч.

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,50 ЕЭ на 1 мг линкомицина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А) и испытуемый раствор.

Содержание линкомицина гидрохлорида C18H34N2O6S·HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10·(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика линкомицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика линкомицина на хроматограмме раствора стандартного образца линкомицина гидрохлорида (А); |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца линкомицина гидрохлорида, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание линкомицина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце линкомицина гидрохлорида, %; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

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