**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рифампицин** |  | **ФС.2.1.0032** |
| **Рифампицин** |  |  |
| **Rifampicinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0032.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C43Н58N4O12 | М.м. 822,94 |
| [13292-46-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-Пентагидрокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-8-[*N*-(4-метилпиперазин-1-ил)метанимидоил]-23-метокси-1,11-диоксо-1,2-дигидро-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триеназано)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат.

Рифампицин – полусинтетический антибиотик, получаемый из рифамицина SV.

Содержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % рифампицина C43Н58N4O12  в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Красно-коричневый или коричнево-красный кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в метаноле, мало растворим в ацетоне, спирте 96 % и воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Cпектр поглощения раствора субстанции, приготовленного для количественного определения, в области длин волн от 220 до 500 нм должен иметь максимумы при 237, 254, 334 и 475 нм. Отношение оптической плотности при 334 нм к оптической плотности при 475 нм должно быть около 1,75.

ИСПЫТАНИЯ

**рН.** От 4,5 до 6,5 (1 % суспензия субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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 фосфата однозамещённого, доводят водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза*.Ацетонитрил—раствор для приготовления подвижной фазы 350:650.

*Смесь растворителей*. К 10 объёмам 21,01 % раствора лимонной кислоты прибавляют 23 объёма 13,61 % раствора калия фосфата однозамещённого, 77 объёмов 17,42 % раствора калия фосфата двузамещённого, 250 объёмов ацетонитрила и 640 объёмов воды.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле 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 смесью растворителей до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мг стандартного образца рифампицина хинона, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём 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]триеназано)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат [13983-13-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 120 × 4,6 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора *разрешение* (*R*) между пиками рифампицина и рифампицина хинона должно быть не менее 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика рифампицина хинона должна быть не более 1,5-кратной площади пика рифампицина хинона на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,5 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей, кроме пика рифампицина хинона, не должна более чем в 3,5 раза превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 3,5 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции, сушат при температуре 80 °С и остаточном давлении не более 0,67 кПа в течение 4 ч.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 10 мг субстанции в 0,5 мл 1 % раствора желатина на мышь, внутрь. Срок наблюдения 48 ч.

Для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных форм для парентерального введения, испытание проводится следующим образом.

Тест-доза – 4 мг субстанции в 0,5 мл приготовленного раствора на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

*Испытуемый раствор*. Помещают 300 мг (точная навеска) субстанции в стерильную ступку, растирают. В мерную колбу вместимостью 15 мл помещают 30 мг аскорбиновой кислоты и 6 мг натрия сульфита, доводят объём раствора водой для инъекций до метки и перемешивают. Полученный раствор при постоянном перемешивании прибавляют к навеске субстанции, а затем по каплям прибавляют натрия гидроксида раствор 2 М (около 50 – 200 мкл) до полного растворения субстанции (рН 8 – 10). Концентрация рифампицина в полученном растворе – 20 мг в 1 мл. К 2 мл полученного раствора прибавляют 3 мл воды для инъекций для приготовления испытуемого раствора с концентрацией рифампицина 8 мг в 1 мл.

\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг рифампицина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % c концентрацией 5 мг/мл, а затем разводят его водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 40 раз.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют фосфатный буферный раствор рН 7,4 и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 7,4 до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют фосфатный буферный раствор рН 7,4.

Содержание рифампицина С43Н58N4O12 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:$ $



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *a* | – | навеска субстанции, г; |
|  | 187 | – | удельный показатель поглощения рифампицина при длине волны 475 нм ($А\_{1см}^{1\%}$); |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

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