

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Рифампицин

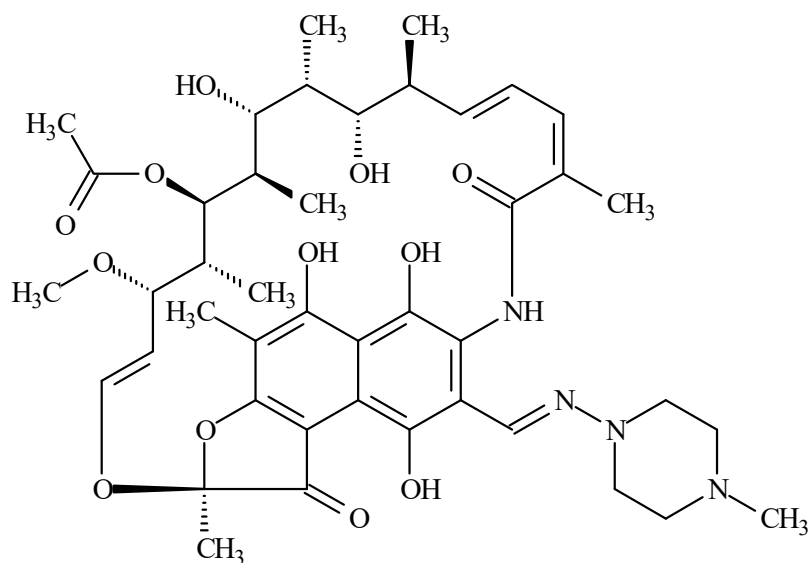
ФС.2.1.0032.15

Рифампицин

Rifampicinum

Взамен ФС 42-2057-92

[(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]триеноимино)нафто[2,1-*b*]фуран-21-ил]ацетат



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

М. м. 823,0

Рифампицин – полусинтетический антибиотик, получаемый из рифамицина SV.

Содержит не менее 97,0% и не более 102,0 % рифампицина  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  в пересчете на сухое вещество.

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

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

**Подлинность**

1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см<sup>-1</sup> по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца рифампицина.

2. Спектр поглощения раствора субстанции, приготовленного для количественного определения, в области длин волн от 220 до 500 нм должен иметь максимумы поглощения при 237, 254, 334 и 475 нм. Отношение оптической плотности в максимуме поглощения при 334 нм к оптической плотности в максимуме поглощения при 475 нм должно быть около 1,75.

**pH.** От 4,5 до 6,5 (1 % суспензия субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Раствор для приготовления подвижной фазы.* 1,9 г натрия перхлората растворяют 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 и перемешивают.

*Подвижная фаза.* Смешивают 35 объемов ацетонитрила и 65 объемов раствора для приготовления подвижной фазы.

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

*Испытуемый раствор.* 20,0 мг субстанции растворяют в 10,0 мл ацетонитрила. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу

вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью растворителей до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор.* 20,0 мг стандартного образца рифампицина хинона  $[(2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,17,19\text{-Тригидрокси-}2,4,12,16,18,20,22\text{-гептаметил-}8\text{-}[N\text{-}(4\text{-метилпиперазин-}1\text{-ил)метанимидоил}]\text{-}23\text{-метокси-}1,6,9,11\text{-тетраоксо-}1,2,6,9\text{-тетрагидро-}2,7\text{-}(эпоксипентадека[1,11,13]\text{триеноимино)нафто}[2,1\text{-}b]\text{фуран-}21\text{-ил]ацетат}$ ) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ацетонитриле, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора смесью растворителей до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

Колонка	120 × 4,6 см с октадецилсиланом (C18), 5 мкм;
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 254 нм;
Объем пробы	20 мкл.

Хроматографируют стандартный раствор. Разрешение ( $R$ ) между пиками рифампицина и рифампицина хинона должно быть не менее 4,0.

Хроматографируют испытуемый раствор в течение времени, не менее чем в 2 раза превышающего время удерживания основного пика.

Площадь пика рифампицина хинона на хроматограмме испытуемого раствора не должна превышать площадь пика рифампицина хинона на хроматограмме стандартного раствора более чем в 1,5 раза (не более 1,5 %).

Площадь любого пика на хроматограмме испытуемого раствора, кроме пиков рифампицина и рифампицина хинона, не должна превышать площадь пика рифампицина на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,0 %); сумма площадей всех пиков родственных примесей, кроме пика рифампицина хинона, должна не 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»). Около 1,0 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 около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с требованиями 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.* Около 300 мг (точная навеска) субстанции помещают в стерильную ступку, растирают. 30 мг аскорбиновой кислоты и 6 мг натрия сульфита помещают в мерную колбу вместимостью 15 мл, доводят объем раствора водой для инъекций до метки и перемешивают. Полученный раствор при постоянном перемешивании прибавляют к навеске субстанции, а затем по каплям добавляют раствор натрия гидроксида 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»). Субстанцию растворяют в спирте этиловом 96 % при постоянном перемешивании для получения исходного раствора с концентрацией 5 мг рифампицина в 1 мл. Для проведения анализа исходный раствор разводят водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 40 раз.

**\*Испытание на депрессорные вещества.** Субстанция не должна обладать депрессорным действием (ОФС «Испытание на депрессорные вещества»). Тест-доза – 2 мг субстанции в 0,5 мл приготовленного испытуемого раствора на 1 кг массы животного, внутривенно.

*Испытуемый раствор.* См. раздел «Аномальная токсичность» для субстанции, предназначенной для приготовления лекарственных форм для парентерального применения.

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

**Количественное определение.** Определение проводят спектрофотометрическим методом.

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

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 475 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют фосфатный буферный раствор, рН 7,4.

Содержание рифампицина  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  в субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{187 \cdot a \cdot (100 - W_1) \cdot 2}$$

где  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$a$  – навеска субстанции, г;

$W$  – потеря в массе при высушивании, %;

187 – удельный показатель поглощения рифампицина при длине волны 475 нм.

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

\*Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и «Испытание на депрессорные вещества» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.