

Новая редакция данной частной фармакопейной статьи разработана с учетом требований монографии Европейской фармакопеи Vancomycin hydrochloride (04/2021:1058).

Уточнен источник получения фармацевтической субстанции.

Изменены условия проведения испытания «Оптическая плотность».

Актуализирована информация по гигроскопичности и растворимости фармацевтической субстанции.

Изменена методика определения содержания ванкомицина В и сопутствующих примесей; изменены критерии приемлемости к содержанию ванкомицина В и сопутствующих примесей.

Указан стандартный образец для количественного определения.

Добавлен раздел «Маркировка».

Введены требования по оценке содержания примесей элементов и микробиологической чистоте.

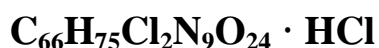
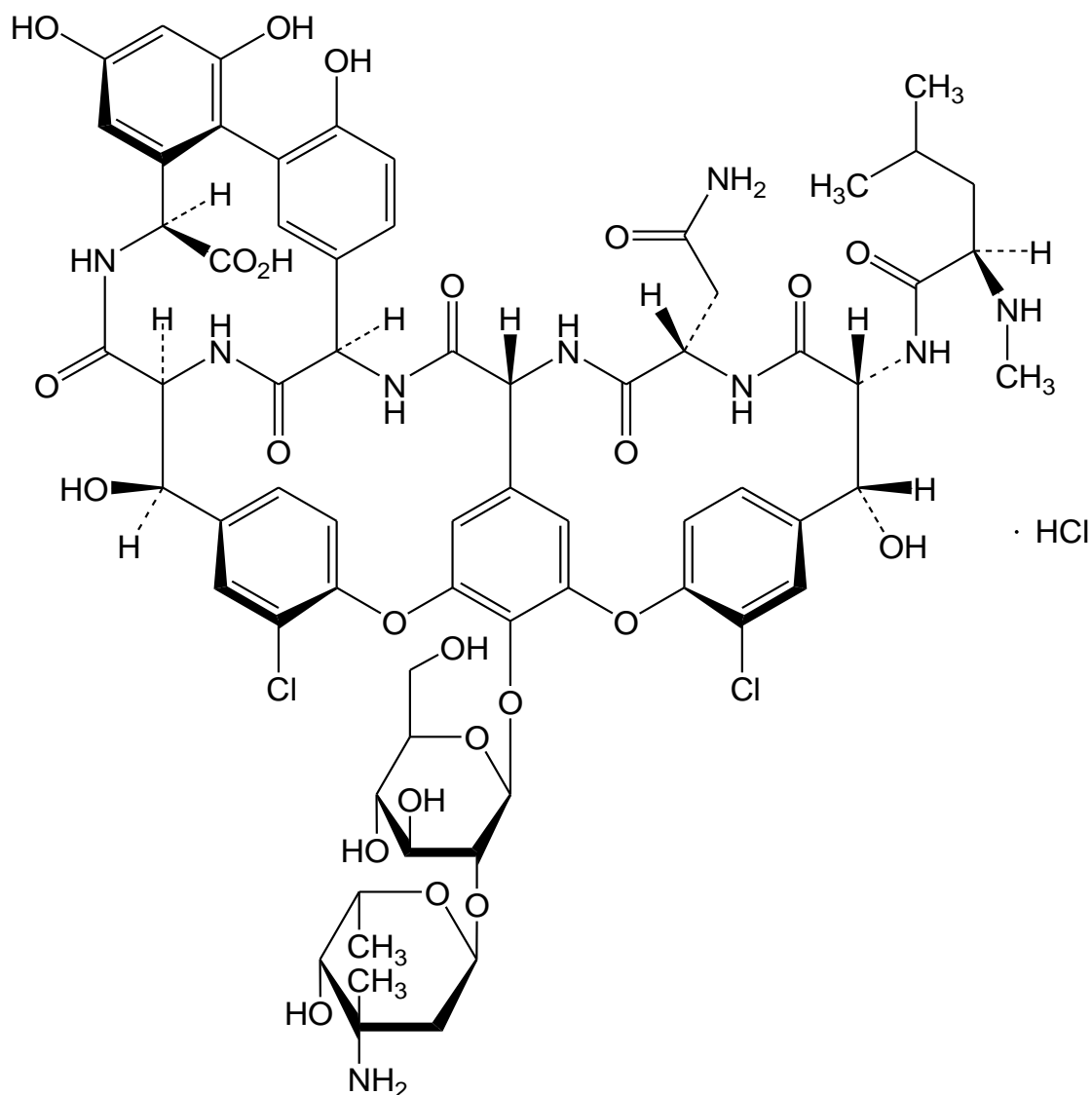
Актуализирован раздел «Примеси».

XX/XXXX:1058

ВАНКОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИД

Vancomycini hydrochloridum

VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE



$$M_r \text{ 1486}$$

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Моногидрохлорид (3*S*,6*R*,7*R*,8*M*,18*M*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aM*,36*R*,38*aR*)-3-(2-амино-2-оксоэтил)-44-[[2-*O*-(3-амино-2,3,6-тридезоксиглюкопиранозил)-β-*D*-глюкопиранозил]окси]-10,19-дихлор-7,22,28,30,32-пентагидрокси-6-[[2*R*]-4-метил-2-(метиламино)пентанамидо]-2,5,24,38,39-пентаоксо-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-тетрадекагидро-22*H*-23,36-(азанометан)-8,11:18,21-диэтен-13,16:31,35-диметен-1*H*,13*H*-[1,6,9]оксадиазаацетилгексадецин[4,5-*m*][10,2,16]-бензоксадиазаацетилтетракозин-26-карбоновой кислоты (ванкомицина В гидрохлорид).

Получают с использованием определенных штаммов *Amycolatopsis orientalis*.

Активность: не менее 1050 МЕ/мг (в пересчете на безводное вещество).

Ванкомицина гидрохлорид (XX/XXXX:1058)

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый или почти белый порошок. Очень гигроскопичен.

Легко растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

А. Просматривают хроматограммы, полученные в испытании «Ванкомицин В и сопутствующие примеси».

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора по времени удерживания соответствует основному пику на хроматограмме раствора сравнения (а).

В. Испытуемый образец дает реакцию (а) на хлориды (2.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 2,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Прозрачность (2.2.1). Раствор *S* должен быть прозрачным.

Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0,10 при длине волны 450 нм и не более 0,65 при длине волны 370 нм. Измеряют оптическую плотность раствора *S*.

pH (2.2.3). От 2,5 до 4,5. 0,50 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Ванкомицин В и сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29): определение проводят методом внутренней нормализации.

Раствор А. 7,0 г трис(гидроксиметил)аминометана *P* растворяют в 950 мл воды для хроматографии *P*. Измеряют температуру полученного раствора и, принимая во внимание температурную зависимость буферного раствора, доводят pH до значений 8,0–8,3 с помощью 20 % (об/об) раствора кислоты уксусной ледяной *P* в воде для хроматографии *P*. Полученный раствор доводят водой для хроматографии *P* до объема 1000 мл.

Испытуемый раствор. 20,0 мг испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 5,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 6 мг ФСО ванкомицина для проверки пригодности системы (содержит примеси А, С, F, Н, I, J, К и М) растворяют в 1,5 мл воды *P*.

Раствор сравнения (b). Для получения примесей В, D, E, G и L *in situ* 4 мг ФСО ванкомицина для проверки пригодности системы (содержит примеси А, С, F, Н, I, J, К и М) выдерживают при относительной влажности (80–100) % и температуре (42±2) °С в течение

не менее 7 дней. К полученному образцу прибавляют 1 мл воды *P* и обрабатывают ультразвуком до полного растворения.

Раствор сравнения (с). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят 0,1 % (об/об) раствором кислоты уксусной *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят 0,1 % (об/об) раствором кислоты уксусной *P* до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 2,1 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным, сшитым этиленовыми мостиками, с заряженной поверхностью эндкепированным для хроматографии (гибридный материал) *P* (размер частиц 1,7 мкм);

– температура: $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$;

– подвижная фаза:

– подвижная фаза А: ацетонитрил *P* – метанол *P* – раствор А (3:4:93, об/об/об);

– подвижная фаза В: ацетонитрил *P* – метанол *P* – раствор А (10:40:50, об/об/об);

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0–7	88	12
7–21	88 → 75	12 → 25
21–35	75 → 25	25 → 75
35–37	25	75

– скорость подвижной фазы: $(0,30 \pm 0,02)$ мл/мин;

– детектор: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

– температура автосамплера: $5 ^\circ\text{C}$;

– объем вводимой пробы: 2 мкл.

Идентификация пиков: идентифицируют пики примесей А, С, F, H, I, J, K и M, используя хроматограмму раствора сравнения (а); идентифицируют пики примесей В, D, E, G и L, используя хроматограмму раствора сравнения (b).

Относительное удерживание (по отношению к ванкомицину В, время удерживания – около 19 мин): примесь E – около 0,37; примесь L – около 0,66; примесь В – около 0,70; примесь А – около 0,76; примесь F – около 0,82; примесь G – около 0,90; примесь H – около 0,94; примесь M – около 1,11; примесь I – около 1,14; примесь J – около 1,20; примесь D – около 1,24; примесь K – около 1,50; примесь С – 1,86.

Пригодность хроматографической системы:

– разрешение: не менее 1,5 и не более 4,0 между пиками примесей G и H на хроматограмме раствора сравнения (b); не менее 1,5 и не более 5,0 между пиками примесей L и В на хроматограмме раствора сравнения (b); если разрешение между пиками примесей G и H более

4,0, повышают значение рН раствора А; Если разрешение между пиками примесей L и В более 5,0, понижают значение рН раствора А;

– *отношение сигнал/шум*: не менее 10 для пика ванкомицина В на хроматограмме раствора сравнения (с).

Содержание:

– *ванкомицин В*: не менее 91,0 %;

– *примеси А, Н*: каждая примесь не более 3,0 %;

– *сумма примесей В и Е*: не более 2,0 %;

– *примесь J*: не более 1,6 %;

– *примеси D, F, M*: каждая примесь не более 1,5 %;

– *примеси G, I, K*: каждая примесь не более 1,2 %;

– *примесь С*: не более 1,0 %;

– *любая другая примесь, элюирующаяся перед ванкомицином В*: не более 0,8 % для каждой примеси, и не более 5 таких примесей могут быть более 0,30 %;

– *любая другая примесь, элюирующаяся после ванкомицина В*: не более 0,8 % для каждой примеси, и не более 3 таких примесей могут быть более 0,30 %;

– *сумма примесей*: не более 9,0 %;

– *учитываемый предел*: 0,10 %.

Вода (2.5.12). Не более 5,0 %. Определение проводят из 0,500 г испытуемого образца.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 1,0 %. Определение проводят из 1,00 г испытуемого образца.

#Примеси элементов. Примеси элементов, появление которых обусловлено процессом производства субстанции для фармацевтического использования (в том числе используемыми катализаторами, реактивами, оборудованием), должны контролироваться на основе принципов управления рисками с учетом их допустимого суточного воздействия (5.20).

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи 5.1.4.

#Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Менее 0,25 МЕ/мг, если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры удаления бактериальных эндотоксинов.

#Стерильность (2.6.1). Если субстанция предназначена для производства лекарственных средств для парентерального применения без последующей процедуры стерилизации, испытуемый образец должен выдерживать испытание на стерильность методом мембранной фильтрации.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Проводят количественное определение антибиотиков микробиологическим методом (2.7.2). В качестве стандартного образца используют *ФСО ванкомицина гидрохлорида*.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Если субстанция стерильная, контейнер также должен быть стерильным с контролем первого вскрытия.

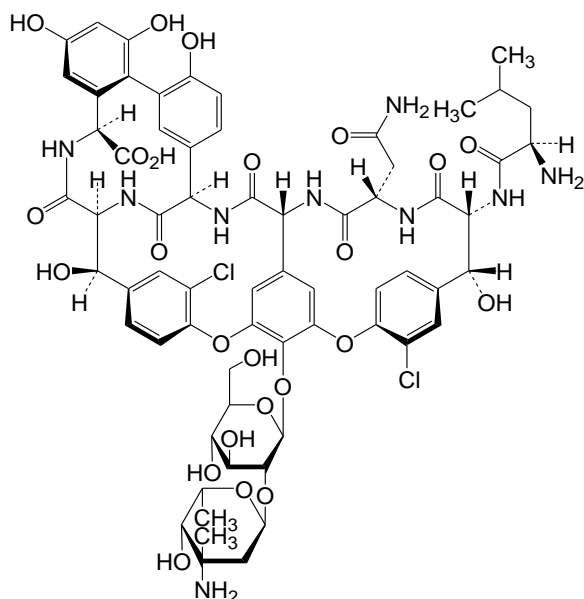
МАРКИРОВКА

При необходимости на этикетке указывают, что субстанция пригодна для использования в производстве парентеральных препаратов.

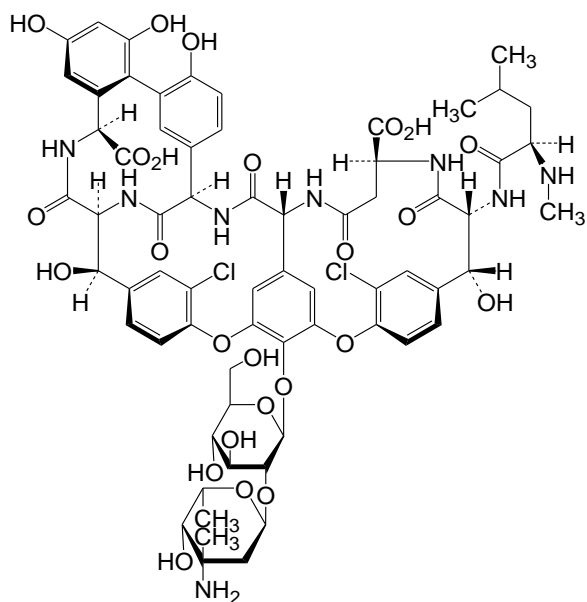
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, M.

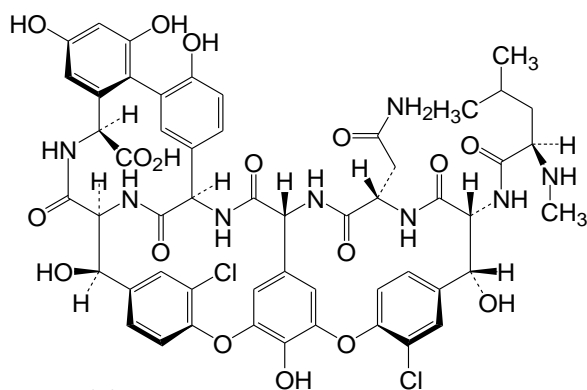
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной фармакопейной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также общую фармакопейную статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): L.



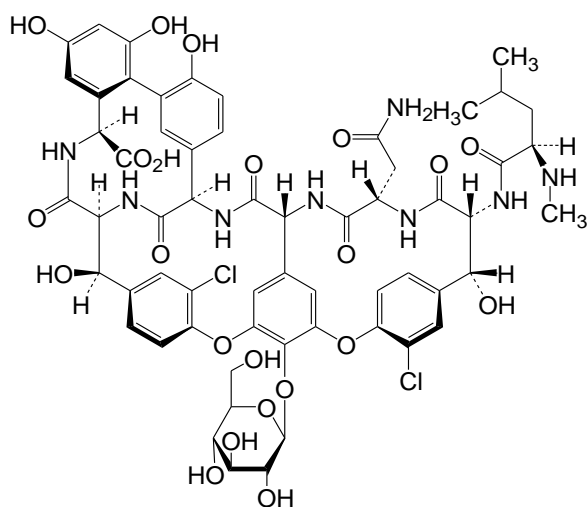
A. N^{2.1}-Деметилванкомицин B.



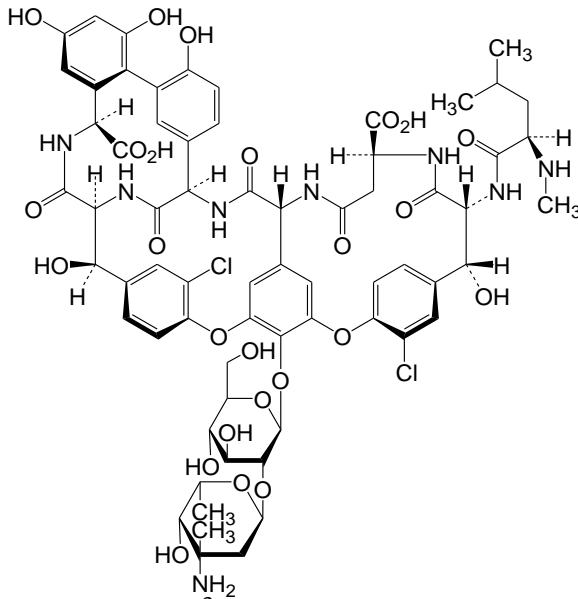
В. (1.2*M*)-[L-β Asp³]Ванкомицин В (3.2-*син*-хлор[L-β-Asp³]ванкомицин В) (CDP-1 большой компонент).



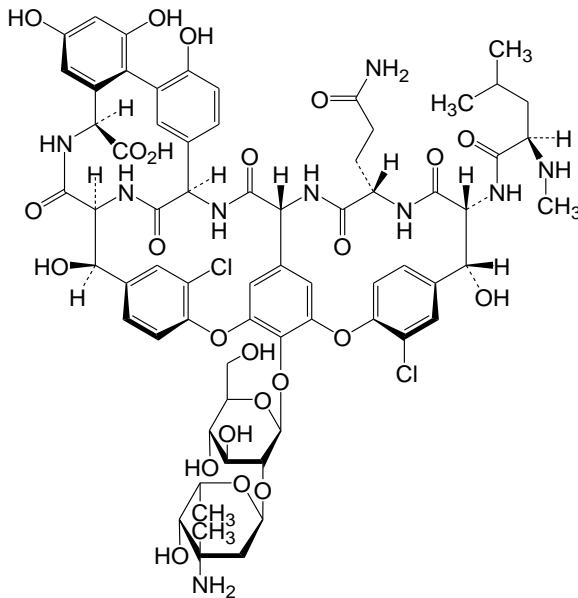
С. O^{4,4}-Дез-[2-О-(3-амино-2,3,6-тридезоксиглюкопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]ванкомицин В (аглюкованкомицин В).



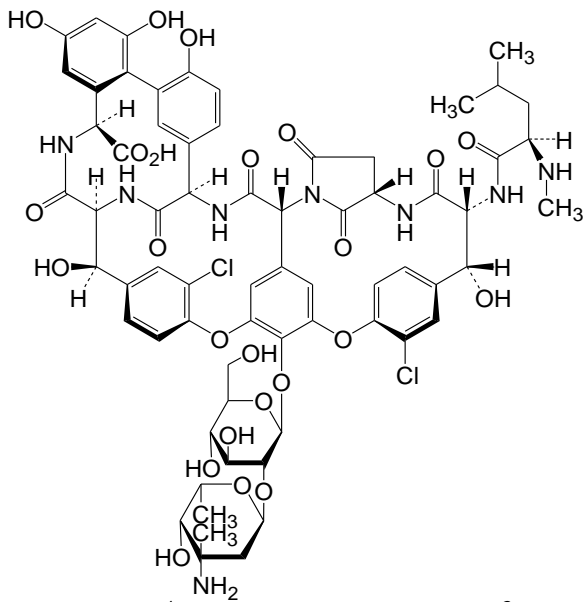
D. $O^{4,4}$ -Дез-[2-*O*-(3-амино-2,3,6-тридезокси-3-*C*-метил- α -*L*-ликсогексопиранозил)- β -*D*-глюкопиранозил]- $O^{4,4}$ - β -*D*-глюкопиранозил-ванкомицин В (дезванкозаминилванкомицин В).



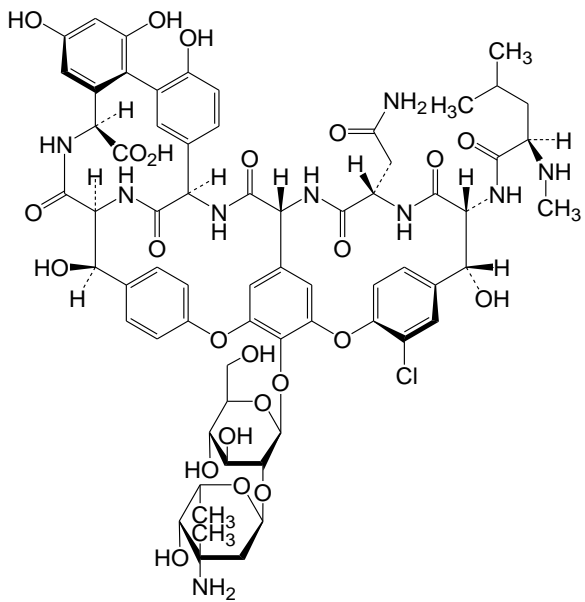
E. [L- β -Asp³]Ванкомицин В (CDP-1 меньший компонент).



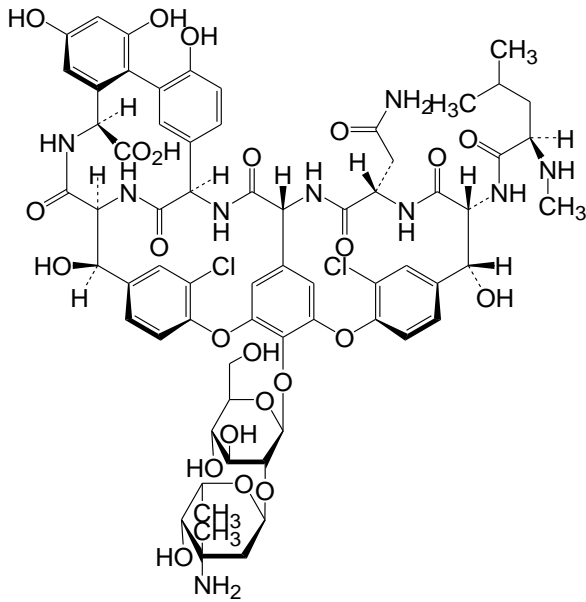
F. [L- α -Gln³]Ванкомицин В.



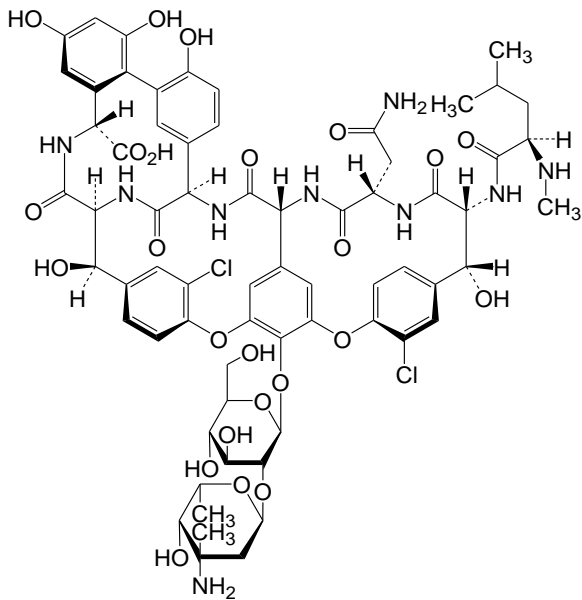
Г. 4.3, $N^{\alpha,4}$ -Ангидро-[L- α -Asp³]ванкомицин В.



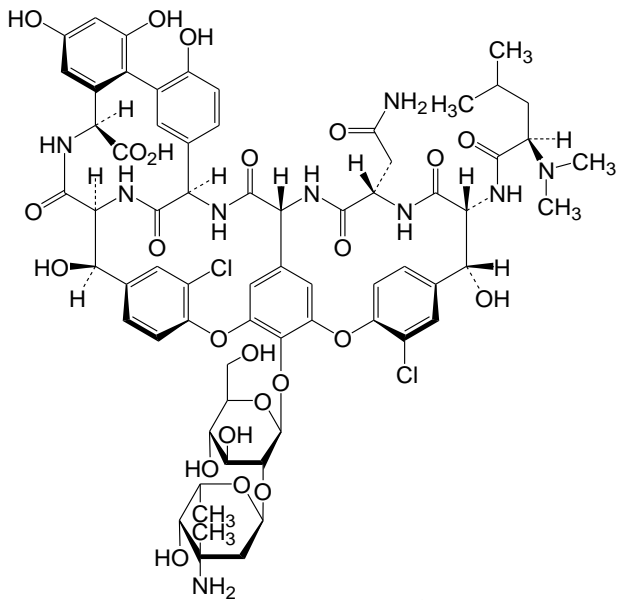
Н. 3.6-Дезхлорванкомицин В (монодезхлор-б-ванкомицин В).



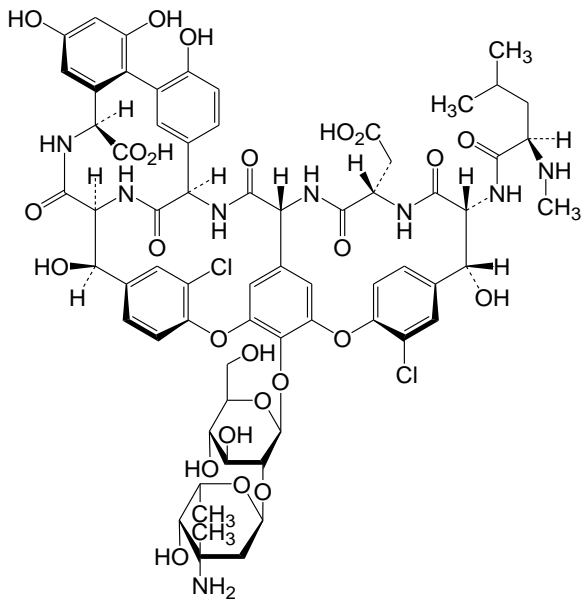
I. (1.2*M*)-Ванкомицин В (3.2-*син*-хлорванкомицин В).



J. ($C^{\alpha,7}R$)-Ванкомицин В (26-*эти*-ванкомицин В).



К. [*N,N*-Диметил-D-Leu¹]ванкомицин В.



Л. [*L*-α-Asp³]Ванкомицин В.

М. Структура неизвестна.