

Идентификация капреомицинов IA и IB и количественная оценка отношения их содержания в лекарственных препаратах капреомицина методами ЯМР спектроскопии

Н. Е. КУЗЬМИНА, *С. В. МОИСЕЕВ, И. Ю. ЯКУПОВ, С. И. КУЛЕШОВА

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Капреомицин является многокомпонентным антибиотиком природного происхождения и представляет собой смесь 4 родственных соединений (капреомицинов IA, IB, IIA и IIB). Контроль качества лекарственных препаратов капреомицина по действующему веществу проводят по показателю «капреомицин I», не учитывая индивидуальные вклады капреомицинов IA и IB. При таком подходе не наблюдается корреляция между суммарным содержанием компонентов капреомицина IA и IB, установленным хроматографическими методами, и активностью вещества, определённой микробиологическими методами. ВОЗ рекомендовала изучить целесообразность введения в спецификации на препараты капреомицина соотношения между капреомицином IA и IB. **Цель исследования** — разработка методики количественной оценки отношения содержания капреомицинов IA и IB в лекарственном препарате «Капреомицина сульфат» методом спектроскопии ЯМР. **Объекты исследования.** Стандартные образцы капреомицина сульфата, лекарственные препараты «Капреомицин, порошок для приготовления растворов для внутривенного и внутримышечного введения» различных производителей. **Материал и методы.** Спектроскопия ЯМР, ВЭЖХ. **Результаты.** Проведена структурная интерпретация спектров ^1H и ^{13}C капреомицина сульфата в растворе D_2O . В спектрах ^{13}C выявлены характеристические сигналы капреомицинов IA и IB, не перекрывающиеся с сигналами минорных компонентов капреомицина и родственных примесей. На основе нормализованных интегральных интенсивностей рассчитано отношение мольных долей капреомицинов IA и IB (IA/IB). Результаты измерения величины IA/IB методом ^{13}C ЯМР и ВЭЖХ практически совпадают в том случае, когда условия хроматографирования позволяют разделить на хроматограмме сигналы основных и примесных компонентов капреомицина. **Заключение.** Разработанная методика может быть использована при установлении корреляции между содержанием капреомицинов IA и IB и активностью капреомицина, определённой микробиологическими методами.

Ключевые слова: капреомицин IA; капреомицин IB; спектроскопия ЯМР; ВЭЖХ; биологическая активность

Для цитирования: Кузьмина Н. Е., Моисеев С. В., Якупов И. Ю., Кулешова С. И. Идентификация капреомицинов IA и IB и количественная оценка отношения их содержания в лекарственных препаратах капреомицина методами ЯМР спектроскопии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2025; 70 (7–8): 68–73. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-7-8-68-73>. EDN: KQFYOC.

Capreomycin IA and IB Identification and Their Content Ratio Quantification in Capreomycin Pharmaceutical Preparations Using NMR Spectroscopic Methods

NATALIYA E. KUZ'MINA, *SERGEY V. MOISEEV,
ILYA YU. YAKUPOV, SVETLANA I. KULESHOVA

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Abstract

Background. Capreomycin is a multicomponent natural antibiotic and is a mixture of 4 related compounds (capreomycins IA, IB, IIA, and IIB). Quality control of capreomycin medicinal preparations by active substance is carried out according to the «capreomycin I» indicator, not taking into account the individual contributions of capreomycins IA and IB. With this approach, no correlation is observed between the total content of capreomycin IA and IB components determined by chromatographic methods and capreomycin activity determined by microbiological methods. WHO recommended studying the feasibility of introducing the ratio between capreomycin IA and IB in the specifications for capreomycin preparations. **The aim of the study** was to develop a technique for quantitative estimation of the capreomycin IA and IB content ratio in the drug preparation Capreomycin sulphate using NMR spectroscopy. **Objects of the study.** Capreomycin sulphate standard samples, pharmaceutical preparations Capreomycin, powder for preparation of solutions for intravenous and intramuscular administration from various manufacturers. **Material and methods:** NMR spectroscopy, HPLC. **Results.** Structural in-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: MoiseevSV@expmed.ru



*Correspondence to:
E-mail: MoiseevSV@expmed.ru



interpretation of ^1H and ^{13}C spectra of capreomycin sulfate in D_2O solution was performed. ^{13}C spectra revealed characteristic signals of capreomycin IA and IB, which did not overlap with the signals of minor capreomycin components and related impurities. On the basis of normalized integral intensities, the ratio of mole fractions of capreomycin IA and IB (IA/IB) was calculated. The results of IA/IB measurement using ^{13}C NMR and HPLC practically coincide when the chromatographic conditions allow separating the signals of the major and impurity components of capreomycin on the chromatogram.

Keywords: capreomycin IA; capreomycin IB; NMR spectroscopy; HPLC; biological activity

For citation: Kuz'mina N. E., Moiseev S. V., Yakupov I. Yu., Kuleshova S. I. Capreomycin IA and IB identification and their content ratio quantification in capreomycin pharmaceutical preparations using NMR spectroscopic methods. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (7–8): 68–73. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-7-8-68-73>. EDN: KQFYOC. (in Russian)

Введение

Капреомицин — это природный многокомпонентный полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus* и оказывающий бактериостатическое действие на различные штаммы *Mycobacterium tuberculosis*. В настоящее время его получают путём биосинтеза [1, 2]. Механизм действия капреомицина связан с подавлением синтеза белка в бактериальной клетке [3]. В медицине капреомицин в виде сульфата применяют для лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью.

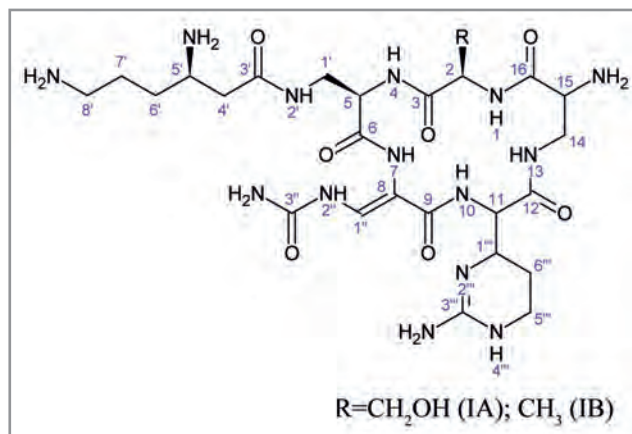
По своему составу капреомицин представляет смесь четырёх родственных соединений (капреомицины IA, IB, IIA и IIB), в структуре которых присутствует пентапептидный цикл. Капреомицины IA и IB, содержащие экзоциклический остаток лизина (рисунок), являются основными компонентами, а их дезализиниловые аналоги IIA и IIB — минорными.

Экспериментально установлено, что основные компоненты капреомицина значительно более активны, чем минорные: активность капреомицина I против *Mycobacteria* в 7 раз, а против *Klepsiella* в 2,5 раза выше, чем капреомицина II [4]. Как следствие, при стандартизации и контроле качества капреомицина хроматографическими методами контролируют главным образом суммарное содержание капреомицинов I (норма не менее 90% в монографиях на капреомицина сульфат, представленных в фармакопеях США [5], Индии [6] и Китая [7]).

Соотношение содержания капреомицинов IA и IB в капреомицине (IA/IB) зависит от направления биосинтеза, что существенно затрудняет стандартизацию препарата по этому показателю. Например, в литературе в различные годы были представлены следующие результаты измерения IA/IB: 0,37 [4], 0,5 [8], 1,16 [9], 1,5 [10], 0,4–2 [11]. Действующие фармакопейные требования на содержание капреомицинов I в препаратах капреомицина сульфата не предусматривают нормировку показателя IA/IB. Однако в 2017 г. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов поднял вопрос о целесообразности внесения поправок в монографию на капреомицина сульфат Международной фармакопеи, касающихся спецификации соотношения между капреомицином IA и IB [12, 13]. Основная

причина этого — отсутствие корреляции между содержанием компонентов капреомицина, установленным хроматографическими методами, и активностью вещества, определённой микробиологическими методами. Отсутствие такой корреляции может быть вызвано разницей между индивидуальной биоактивностью капреомицинов IA и IB. В связи с этим было принято решение о необходимости получения дополнительной информации о количественном содержании компонентов капреомицина сульфата.

Фармакопейным методом определения содержания компонентов в капреомицина сульфате является метод ион-парной высокоэффективной хроматографии (ВЭЖХ). Следует отметить, что результат определения компонентного состава капреомицина существенно зависит от условий хроматографирования. Например, в работе [14] результат измерения IA/IB в одном образце капреомицина сульфата варьировал в диапазоне 0,56–1,19 в зависимости от используемой хроматографической колонки. Кроме того, количественное определение содержания методом ВЭЖХ требует калибровки с помощью стандартного образца капреомицина с аттестованным содержанием его компонентов. Актуально определять содержание компонентов капреомицина прямым методом, который не нуждается в калибровке. Таким методом является метод спектроскопии ЯМР. Его дополнительным преимуществом является тот факт, что неопределённость результата измерения зависит



Структурная формула капреомицинов I.
Structural formula of capreomycins I.

только от неопределённости измерения интегральных интенсивностей [15]. В методе ВЭЖХ неопределённость результата измерения зависит не только от неопределённости измерения площади пика на хроматограмме, но и от неопределённости взятия навесок испытуемого образца, а также объёма растворителя.

Цель исследования — разработка методики количественной оценки отношения содержания капреомицинов IA и IB в лекарственном препарате «Капреомицина сульфат» методом спектроскопии ЯМР.

Материал и методы

В качестве объектов исследования использовали стандартные образцы капреомицина сульфата USP Reference Standard (I) и (II), лекарственные препараты «Капреомицин, порошок для приготовления растворов для внутривенного и внутримышечного введения» производства ООО «Компания Деко», Россия (III) и АО «Биохимик», Россия (IV).

Были использованы следующие реактивы: дейтерированные диметилсульфоксид-d₆, вода-d₂ и 3-(триметилсилил)-пропионат натрия-d₄ (ТСП) производства Cambridge Isotope Laboratories, Inc., натрия дигидрофосфат (99,9% Merck), ацетонитрил (для ВЭЖХ, Thermo Fisher Scientific), фосфорная кислота (85%, Sigma-Aldrich), натрия гексансульфонат (99,8%, ROTH), метанол (для ВЭЖХ, Thermo Fisher Scientific), аммония бисульфат (98,0 %, Honeywell).

Измерения методом ЯМР. Около 15 мг капреомицина сульфата (точная навеска не обязательна) растворяли в 0,5 мл дейтерированного растворителя и переносили в ЯМР-ампулы. При использовании D₂O к растворителю добавляли в качестве внутреннего стандарта следовые количества ТСП. Регистрацию спектров проводили на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) с 5-мм мультядерным датчиком, оснащённым градиентной катушкой, используя программное обеспечение VNMRJ, версия 4.2. Параметры 1D экспериментов: температура — 27 и 95°C, ширина спектра — 6009,6 Гц (¹H) и 37878,8 Гц (¹³C), угол поворота намагниченности — 45°, время задержки между импульсными последовательностями — 10 с (¹H) и 2 с (¹³C), количество накоплений сигнала спада свободной индукции — 8 (¹H) и 16000 (¹³C), число точек аналого-цифрового преобразования — 64 К, экспоненциальное умножение — 0,3 Гц (¹H) и 2 Гц (¹³C), дополнение нулями 64 К, автоматическая коррекция базовой линии спектра, ручная настройка фазы, калибровка шкалы химических сдвигов (δ) под сигнал триметилсилильной группы ТСП (δ=0,0 м. д.). Цифровое разрешение на ядре ¹H 0,09 гц, Регистрацию двумерных спектров ¹H-¹H gCOSY, ¹H-¹H TOCSY, ¹H-¹³C gHSQC, ¹H-¹³C gHMBC проводили с применением стандартных параметров. Относительные молярные количества капреомицинов IA и IB определены методом нормализации интегральных интенсивностей сигналов соответствующих структурных фрагментов их молекул. Каждую нормализованную интегральную интенсивность измеряли в трёх повторностях. Расчёт отношения мольных долей капреомицинов IA/IB проводили по формуле:

$$IA/IB = I_{IA}^N / I_{IB}^N (1)$$

где I_{IA}^N и I_{IB}^N — нормализованные интегральные интенсивности сигналов капреомицинов IA и IB.

Результаты измерений IA/IB, полученные на сигналах различных структурных фрагментов молекул, усредняли.

Соотношение сигнал/шум и время продольной релаксации T₁ рассчитывали автоматически, используя программный модуль VnmrJ версия 4.2.

Измерения методом ВЭЖХ. Эксперименты методом ВЭЖХ проводили с использованием фармакопейной мето-

дики [5] и методики [14], которая обеспечивает большую по сравнению с фармакопейной эффективность разделения основных и примесных компонентов капреомицина. Около 25 мг капреомицина сульфата растворяли в 50 мл воды и помещали в хроматографические вials. Анализ проводили на ВЭЖХ-хроматографе Agilent 1200 с диодно-матричным детектором на колонках Spherisorb CN (250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм) и Acquity VEN C18 (150×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм). Для оценки возможного влияния примесей анализ проводили при длине волны детектирования 268 нм, описанной в методиках [5, 14], а также при 230, 250 и 280 нм. Для каждого раствора капреомицина получали не менее трёх хроматограмм. Мольное содержание основных компонентов капреомицина рассчитывали методом нормализации по хроматограмме испытуемого раствора.

Статистическую обработку результатов, полученных методами ЯМР и ВЭЖХ, осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с установленным пакетом «Анализ данных».

Результаты и обсуждение

Основными этапами разработки методики количественного определения методом ЯМР являются подбор условий ЯМР-эксперимента, структурная интерпретация спектров ¹H и ¹³C, выявление характеристических сигналов анализируемых соединений, не перекрывающихся с другими сигналами спектра и обеспечивающих возможность корректного интегрирования. Следует отметить, что в литературе [15] представлены спектральные данные ¹H и ¹³C для капреомицинов I и II (растворитель DMSO-d₆, концентрация капреомицина 33 мг/мл). Наши попытки воспроизвести эти данные не имели успеха, так как капреомицина сульфат очень плохо растворяется в DMSO-d₆ даже при повышении температуры до 95°C. Поэтому все дальнейшие испытания мы проводили, используя растворы в D₂O.

Известно, что неопределённость результата количественных измерений методом ЯМР менее 1%, если соотношение сигнал/шум превышает 150:1 [16]. Мы установили, что интегральная интенсивность сигналов в углеродном спектре соответствует этому правилу при концентрации капреомицина 30 мг/мл и числе накоплений сигнала спада свободной индукции 16000.

Структурное соответствие сигналов спектров ¹H и ¹³C капреомицинов IA и IB было проведено путём комплексного анализа результатов двумерных ЯМР-экспериментов (¹H-¹H gCOSY, ¹H-¹H TOCSY, ¹H-¹³C gHSQC, ¹H-¹³C gHMBC). В табл. 1 представлены спектральные характеристики капреомицинов IA и IB образца I.

Следует отметить, что положение сигналов в протонном и углеродном спектрах образцов II, III, IV в большинстве случаев совпадают с положением сигналов образца I (отклонения значений δ в пределах ±0,1 м. д. для ¹H и ±0,5 м. д. для ¹³C [17]). Исключение составляют сигналы в углеродном спектре метиленовой группы C (14) H₂ и карбонильной группы C (16)=O. Максимальные отклонения значений δ наблюдаются у C (16): бо-

Таблица 1. Спектральные характеристики капреомицинов IA и IB образца I
Table 1. Spectral characteristics of capreomycins IA and IB sample I

№ атома	IA		IB	
	¹ H, δ, м. д.	¹³ C, м. д.	¹ H, δ, м. д.	¹³ C, м. д.
2	4,82 дд (J=4,9; 4,8)	57,35	4,65 дд (J=4,9; 4,8)	51,31
3		175,22		178,49
5	4,44 м	56,20	4,44 м	55,96
6		174,76		174,74
8		107,66		107,75
9		170,23		170,05
11	5,00 д (J=2,0)	57,94	4,98 д (J=2,4)	57,82
12		173,90		173,85
14	4,04 дд (J=14,3; 4,9) 3,17 дд (J=14,3; 9,9)	43,60 ¹	4,05 дд (J=14,3; 4,9) 3,24 дд (J=14,3; 8,3)	43,55 ²
15	4,26 дд (J=9,9; 4,9)	54,37	4,22 дд (J=8,3; 4,9)	54,44
16		172,54 ³		171,81 ⁴
1'	3,77 м	40,89	3,70 м; 3,84 м	40,77
3'		174,98		174,89
4'	2,68 дд (J=16,5; 8,2) 2,77 дд (J=16,5; 4,7)	39,57	2,68 дд (J=16,5; 8,2) 2,80 дд (J=16,5; 4,7)	39,52
5'	3,68 м	51,18	3,68 м	51,22
6'	1,81 м	31,88	1,81 м	31,88
7'	1,81 м	25,64	1,81 м	25,64
8'	3,06 м	41,74	3,06 м	41,74
1''	8,03 с	138,05	8,02 с	137,90
3''		159,44		159,42
1'''	4,47 м	51,91	4,39 м	51,89
3'''		157,33		157,28
5'''	3,32 м	38,93	3,32 м	38,90
6'''	1,71 м; 2,08 м	25,72	1,71 м; 2,08 м	25,61
R	3,84 м; 3,86 м	65,25	1,41 д (J=7,3)	20,93

Примечание. ¹δ=43,06 м. д. для образца II, 42,73 м. д. для образца III и 43,08 м. д. для образца IV; ²δ=43,00 м. д. для образца II, 42,69 м. д. для образца III и 43,03 м. д. для образца IV; ³δ=171,53 м. д. для образца II, 171,58 м. д. для образца III и 170,95 м. д. для образца IV; ⁴δ=170,80 м. д. для образца II, 170,87 м. д. для образца III и 170,25 м. д. для образца IV.

Note. ¹δ=43.06 ppm for sample II, 42.73 ppm for sample III, and 43.08 ppm for sample IV; ²δ=43.00 ppm for sample II, 42.69 ppm for sample III, and 43.03 ppm for sample IV; ³δ=171.53 ppm for sample II, 171.58 ppm for sample III, and 170.95 ppm for sample IV; ⁴δ=170.80 for sample II, 170.87 ppm for sample III, and 170.25 ppm for sample IV.

лее 0,9 м. д. для образцов II и III, 1,5 м. д. для образца IV). По-видимому, это обусловлено различной пространственной ориентацией данной карбонильной группы относительно плоскости макроцикла. В протонном спектре большинство сигналов капреомицинов IA и IB частично или полностью перекрывается с сигналами минорных компонентов IIA и IIB, а также с сигналами родственных примесей, поэтому этот спектр пригоден лишь для быстрой приблизительной оценки соотношения величины IA/IB (например, по нормализованным интенсивностям сигналов C (11) H или C (15) H). В углеродном спектре сигналы минорных компонентов и родственных примесей не проявляются, поэтому в нём для каждого из капреомицинов I можно выделить несколько характеристических сигналов, которые пригодны для корректного интегрирования. Это сигналы карбонильных групп C (3) (175,22 IA и 178,49 IB) и C (9) (170,23 IA и 170,05 IB), а также α-углеродные атомы пентапептидного цикла C (2) (57,35 IA и 51,31 IB), C (5) (56,20 IA и 55,96 IB), C (11) (57,94 IA и 57,82 IB), C (15) (54,37 IA и 54,44 IB).

В связи с тем, что характеристические сигналы капреомицинов IA и IB в углеродном спектре принадлежат однотипным углеводородным фрагментам, они имеют одинаковый коэффициент усиления вследствие ядерного эффекта Оверхаузера и их корректно интегрировать при определении мольного соотношения компонентов. В соответствии с правилами прецизионного интегрирования [17] при проведении количественных измерений методом ЯМР время задержки между импульсными последовательностями должно составлять не менее пятикратного значения времён продольной спин-решёточной релаксации (T₁). Определённые нами значения T₁ ядер ¹³C характеристических сигналов в молекулах капреомицинов IA и IB находятся в интервалах 0,2683÷0,3608 с для α-углеродных атомов пентапептидного цикла и 1,434÷2,315 с для карбонильных групп. С целью сокращения времени эксперимента мы ограничились корректным интегрированием только характеристических сигналов α-углеродных атомов, используя время задержки между импульсными последовательностями 2 с.

Таблица 2. Определение величины IA/IB в образце I методом ^{13}C ЯМР
Table 2. Determination of the IA/IB value in sample I using ^{13}C NMR

Характеристический сигнал	I_{IA}^{N}	I_{IB}^{N}	IA/IB	Среднее IA/IB
C(2)	51,25	48,75	1,051	1,086±0,013 RSD 1,85%
	51,87	48,13	1,078	
	52,17	47,83	1,091	
C(5)	52,87	47,13	1,122	
	52,15	47,85	1,090	
	52,94	47,06	1,125	
	51,87	48,13	1,078	
C(11)	52,55	47,45	1,108	
	51,46	48,54	1,060	
	51,87	48,18	1,078	
C(15)	52,25	47,75	1,094	
	51,93	48,07	1,080	
	52,52	47,48	1,106	

Таблица 3. Сравнение содержания капреомицина IA и IB в образцах I–IV, полученного методами ЯМР и ВЭЖХ
Table 3. Comparison of the content of capreomycin IA and IB in samples I–IV, obtained using NMR and HPLC methods

Образец	IA/IB		IA+IB		
	ЯМР	ВЭЖХ [5]	ВЭЖХ [14]	ВЭЖХ, % [5]	ВЭЖХ, % [14]
I	1,086±0,013	1,031±0,015	1,094±0,018	92,27±0,06	88,38±0,19%
	RSD 1,85%	RSD 1,44%	RSD 1,31%	RSD 0,05%	RSD 0,35%
II	1,097±0,010	1,102±,013	1,113±0,010	97,73±0,17	92,18±0,41
	RSD 0,71%	RSD 1,89%	RSD 0,91%	RSD 0,28%	RSD 0,72%
III	1,333±0,017	1,431±0,014%	1,445±0,024	98,2±0,02	92,85±0,12%
	RSD 2,01%	RSD 1,57%	RSD 1,31%	RSD 0,02%	RSD 0,21%
IV	1,548±0,029	1,547±0,012%	1,561±0,028	99,13±0,007	93,77±0,13%
	RSD 1,77%	RSD 1,21%	RSD 1,41%	RSD 0,39%	RSD 0,21%

В табл. 2 приведены измеренные значения нормализованных интегральных интенсивностей характеристических сигналов и определённое по формуле (1) отношение IA/IB в стандартном образце I. Их усреднение позволяет рассчитать величины RSD и доверительного интервала результата измерения в рамках одного эксперимента. Это дополнительное преимущество метода ЯМР.

На следующем этапе сравнили информацию о содержании капреомицинов IA и IB в образцах I–IV, полученную методами ЯМР и ВЭЖХ (табл. 3). Эксперименты методом ВЭЖХ проводили с использованием двух методик.

Из табл. 3 видно, что результаты определения суммарного содержания капреомицинов IA и IB в образцах I–IV методом ВЭЖХ с использованием методики [5] завышены по сравнению с результатами, полученными по методике [14]. Это объясняется лучшей способностью методики [14] разделять основные и примесные компоненты капреомицина. Результаты измерения величины IA/IB в образцах I и III методами ЯМР и ВЭЖХ (методика [14]) практически совпадают с учётом доверительных интервалов, в то время как для образца II результат измерения методом ВЭЖХ завышен. Одна из возможных причин такого завышения — наличие в образце II родственной примеси, которая в хроматографической системе не разделяется с капреомицином IA.

Заключение

Таким образом, разработана методика количественного определения отношения содержания капреомицинов IA и IB в лекарственном препарате «Капреомицина сульфат» методом ^{13}C ЯМР, которая позволяет оценивать этот показатель с высокой точностью без использования стандартного образца антибиотика и построения калибровочного графика. Результаты измерения величины IA/IB методом ^{13}C ЯМР и ВЭЖХ практически совпадают в том случае, когда условия хроматографирования позволяют разделить на хроматограмме сигналы основных и примесных компонентов капреомицина. В дальнейшем планируется использовать разработанную методику при установлении корреляции между содержанием основных компонентов капреомицина сульфата и его активностью, определённой микробиологическими методами.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Вклад авторов. Кузьмина Н. Е. — идея, планирование исследования, подбор и анализ литературы, систематизация и обобщение экспериментальных данных, подготовка и оформление рукописи; Моисеев С. В. — пробоподготовка образцов, проведение экспериментальных исследований методом ЯМР, систематизация и обобщение

ние экспериментальных данных, редактирование текста; *Якупов И. Ю.* — проведение экспериментальных исследований методом ВЭЖХ; *Кулешова С. И.* — ответственность за все аспекты работы, включая надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи.

Литература/References

1. Laughlin Z. T., Conn G. L. Tuberactinomycin antibiotics: Biosynthesis, anti-mycobacterial action, and mechanisms of resistance. *Front Microbiol.* 2022; 13: 961921. doi: 10.3389/fmicb.2022.961921.
2. Wang M., Gould S. J. Biosynthesis of capreomycin. 2. Incorporation of L-serine, L-alanine, and L-2,3-diaminopropionic acid. *J Org Chem.* 1993; 58 (19): 5176–5180.
3. Lin Y., Li Y., Zhu N., Han Y., Jiang W., Wang Y., Si S., Jiang J. The antituberculosis antibiotic capreomycin inhibits protein synthesis by disrupting interaction between ribosomal proteins L12 and L10. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (4): 2038–2044. doi: 10.1128/aac.02394-13.
4. Herr Jr E. B., Redstone M. O. Chemical and physical characterization of capreomycin. *Ann N Y Acad Sci.* 1966; 135 (2): 940–6.
5. Monograph Capreomycin sulfate. United States Pharmacopeia. USP43-NF38. Rockville, MD; 2023.
6. Monograph Capreomycin sulfate. Indian Pharmacopoeia. IX ed. 2022; II: 1726.
7. Monograph Capreomycin sulfate. Pharmacopoeia of the peoples republic of China. 2020; II: 287–288.
8. Bycroft B. W., Cameron D., Croft L. R., Hassanali-Walji A., Johnson A. W., Webb T. Total structure of capreomycin IB, a tuberculostatic peptide antibiotic. *Nature.* 1971; 231 (5301): 301–302.
9. Lightbown J. W., De Rossi P., Isaacson P. International standards and international reference preparations. *Bull World Health Organ.* 1972; 47 (3): 343–356.
10. Nomoto S., Teshima T., Wakamiya T., Shiba T. The revised structure of capreomycin. *J Antibiot.* 1977; 30 (11): 955–959. doi: 10.7164/antibiotics.30.955.
11. Lea M. L. A physiological study of streptomyces capreolus and factors governing growth and capreomycin biosynthesis [dissertation]. Liverpool John Moores University; 2007. doi: researchonline.ljmu.ac.uk/view/theses/rg=5Fpha.html.

Информация об авторах

Кузьмина Наталия Евгеньевна — д. х. н., начальник лаборатории спектральных методов анализа испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия. Author ID: 140709. SPIN-code: 1757-2787. ORCID ID: 0000-0002-9133-0835. Researcher ID: E-3051-2018

Моисеев Сергей Владимирович — к. х. н., доцент, главный эксперт лаборатории спектральных методов анализа испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия. Author ID: 698422. SPIN-code: 9569-8530. ORCID ID: 0000-0003-1310-4477

Якупов Илья Юрьевич — эксперт 1-й категории лаборатории антибиотиков испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия. Author ID: 1255636. SPIN-код: 7788-6751. ORCID ID: 0000-0003-3068-0396

Кулешова Светлана Ивановна — к. б. н., начальник лаборатории антибиотиков испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия. Author ID: 360358. SPIN-код: 1581-5572. ORCID ID: 0000-0002-9103-9239

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР 124022200076-2).

12. Fifty-first report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; No. 1003).
13. WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; No. 1004).
14. Якупов И. Ю., Кулешова С. И., Симонова Е. П., Демидов А. С. Применение ион-парной хроматографии для определения компонентов и родственных примесей капреомицина сульфата. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2023; 13 (2–1): 271–282. doi: https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-451. [Yakupov I. Yu., Kuleshova S. I., Simonova E. P., Demidov A. S. Ion-pair chromatography for the determination of capreomycin sulfate components and related substances. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2023; 13 (2–1): 271–282. doi: https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-451. (in Russian)]
15. Liua G., Luan B., Liang G Xing L., Huang L., Wang C. et al. Isolation and identification of four major impurities in capreomycin sulfate. *J Chromatogr. A.* 2018; 1571: 155–164. doi: 10.1016/j.chroma.2018.08.015.
16. Malz E., Jancke H. Validation of quantitative NMR. *J Pharm Biomed Anal.* 2005; 38 (5): 813–823. doi: 10.1016/j.jpba.2005.01.043.
17. ОФС.1.2.1.1.0007 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza/spektroskopiya-yadernogo-magnitnogo-rezonansa/ [General monograph. 1.2.1.1.007 Nuclear magnetic resonance spectroscopy. State Pharmacopoeia of the Russian Federation X. V. ed. https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza/spektroskopiya-yadernogo-magnitnogo-rezonansa/ (in Russian)]

Поступила / Received 19.12.2024

Принята в печать / Accepted 01.02.2025

About the authors

Nataliya E. Kuz'mina — D. Sc. in Chemistry; Head of Spectral Analysis Laboratory of Testing Centre for Medicinal Products Quality Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Author ID: 140709. SPIN-code: 1757-2787. ORCID ID: 0000-0002-9133-0835. Researcher ID: E-3051-2018

Sergey V. Moiseev — Ph. D. in Chemistry, Associate Professor, Chief Expert of Spectral Analysis Laboratory of Testing Centre for Medicinal Products Quality Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Author ID: 698422. SPIN-code: 9569-8530. ORCID ID: 0000-0003-1310-4477

Ilya Yu. Yakupov — first-grade expert of Antibiotics Laboratory of Testing Centre for Medicinal Products Quality Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Author ID: 1255636. SPIN-code: 7788-6751. ORCID ID: 0000-0003-3068-0396

Svetlana I. Kuleshova — Ph. D. in Biology, Head of Antibiotics Laboratory of Testing Centre for Medicinal Products Quality Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Author ID: 360358. SPIN-код: 1581-5572. ORCID ID: 0000-0002-9103-9239