**Моксифлоксацина гидрохлорид ФС**

**Моксифлоксацин**

**Moxifloxacini hydrochloridum Вводится впервые**

8-Метокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C21H24FN3O4·HCl | М.м. 437,9 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % моксифлоксацина гидрохлорида C21H24FN3O4·HClв пересчете на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество.

**Описание**. Кристаллический порошок от светло-жёлтого до жёлтого цвета. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, мало растворим или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

**Подлинность**. *1. ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида.

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция*. 50 мг субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл 12,5 % разведённой азотной кислоты, оставляют стоять в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС "Общие реакции на подлинность").

**Удельное вращение**. От –125 до –138 в пересчете на безводное вещество (1 % раствор субстанции в смеси ацетонитрил–вода 1:1, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл 8,5 % раствора гидроксида натрия должен быть прозрачным для субстанций, предназначенной для приготовления парентеральных лекарственных форм, или выдерживать сравнение с эталоном II для остальных (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 3,9 до 4,6 (0,2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ. *Все растворы защищают от света*.

*Растворитель*. В мерной колбе вместимостью 1 л растворяют 0,50 г тетрабутиламмония гидросульфата и 1,0 г калия дигидросульфата в 500 мл воды, прибавляют 2 мл концентрированной фосфорной кислоты и 50 мг безводного сульфита натрия. Объём раствора доводят водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В мерной колбе вместимостью 1 л растворяют 0,50 г тетрабутиламмония гидросульфата и 1,0 г калия дигидросульфата в 500 мл воды, прибавляют 2 мл концентрированной фосфорной кислоты и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор смешивают с метанолом в соотношении 72:28.

*Испытуемый раствор*. 20,0 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в *растворителе,* и доводят объём раствора *растворителем* до метки.

*Раствор стандартного образца*. 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в *растворителе,* и доводят объём раствора *растворителем* до метки. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 20 мли доводят объём раствора *растворителем* до метки.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора *растворителем* до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора *растворителем* до метки.

*Раствор для идентификации пиков*. 5,0 мг стандартного образца моксифлоксацина для идентификации пиков (содержащего примеси A, B, C, D и E) растворяют в 5 мл *растворителя*.

Примечание:

примесь A: 4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6,8-дифтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (CAS 151213-15-9);

примесь B: 6,8-диметокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (CAS 1029364-73-5);

примесь C: 4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6-фтор-1-циклопропил-8-этокси-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (CAS 1029364-75-7);

примесь D: 6-метокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-8-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (CAS 1029364-77-9);

примесь E: 8-гидрокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (CAS 721970-36-1).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель фенилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 293 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного пика |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца, раствор сравнения и раствор для идентификации пиков.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора для идентификации пиков и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу моксифлоксацина для идентификации пиков.

*Относительные времена удерживания*. Моксифлоксацин – 1 (около 14 мин); примесь A – около 1,1; примесь B – около 1,3; примесь C – около 1,4; примесь D – около 1,6; примесь E – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*: на хроматограмме раствора для идентификации пиков:

– *разрешение (R)* между пиками моксифлоксацина и примеси A должно быть не менее 1,5;

на хроматограмме раствора стандартного образца:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) моксифлоксацина должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика моксифлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику моксифлоксацина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 1,4; примесь E – 3,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примесей A, B, C, D и E не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения каждая (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 4,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,20 г (точная навеска) субстанции.

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

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*\*Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1,5 мг субстанции в 0,5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида на мышь. Срок наблюдения 48 ч.

\*\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,8 ЕЭ на 1 мг моксифлоксацина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. 2,0 мл испытуемого раствора (испытание «Родственные примеси») переносят в мерную колбу вместимостью 20 мли доводят объём раствора *растворителем* до метки.

Содержание моксифлоксацина гидрохлорида C21H24FN3O4·HClв субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙20∙20∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙20∙2∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика моксифлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика моксифлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание моксифлоксацина гидрохлорида в стандартном образце моксифлоксацина гидрохлорида, %. |

**Хранение**. В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

\*Приводится для информации.

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