**Моксифлоксацина гидрохлорид,**

**раствор для инфузий ФС**

**Моксифлоксацина,**

**раствор для инфузий Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат моксифлоксацина гидрохлорид, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведённым требованиям.

Содержит моксифлоксацина гидрохлорид C21H24FN3O4·HCl в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества моксифлоксацина C21H24FN3O4.

**Описание**. Прозрачная зеленовато-желтая жидкость.

**Подлинность***. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика моксифлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY1 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 3,6 до 5,1 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света.

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

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

*Испытуемый раствор*. Объем препарат, содержащий 24-25 мг моксифлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков*. Растворяют 5,0 мг стандартного образца моксифлоксацина для идентификации пиков (содержащего примеси A, B, C, D и E) в 5,0 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 растворитель, раствор для идентификации пиков, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*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.

Примеси A, B, C, D и E являются технологическими примесями фармацевтической субстанции моксифлоксацина гидрохлорида и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся в статье для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики растворителя, пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»).

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

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл, помещают 5,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида*. Около 10,5 мг (точная навеска) стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе,при необходимости обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида:

– *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 1000 теоретических тарелок.

Содержание моксифлоксацина C21H24FN3O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙50∙P∙0,9167}{S\_{0}∙V\_{1}∙100∙5∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2,5∙0,9167}{S\_{0}∙V\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика моксифлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика моксифлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида; |
|  | *V1* | − | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание моксифлоксацина гидрохлорида в стандартном образце моксифлоксацина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество моксифлоксацина в препарате, мг/мл; |
|  | *0,9167* | **–** | фактор пересчета моксифлоксацина гидрохлорида на моксифлоксацин. |

**Хранение**. В защищённом от света месте. Не замораживать.