**Ципрофлоксацин гидрохлорид, таблетки ФС**

**Ципрофлоксацин, таблетки**

**Ciprofloxacini hydrochloridi, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ципрофлоксацина гидрохлорид, таблетки (таблетки пролонгированного действия, таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ципрофлоксацина гидрохлорида C17H18FN3O3HCl.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1*. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца («Родственные примеси»).

*2*. *Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная корзинка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 минут отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации ципрофлоксацина 10 мг/мл.

*Стандартный раствор.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца ципрофоксацина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Раствор сравнения.* 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Измеряют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 276 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание ципрофоксацина гидрохлорида C17H18FN3O3HCl в одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | – | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | a0 | – | навеска стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание ципрофлоксацина в стандартном образце ципрофлоксацина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание ципрофлоксацина гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *0,9* |  | коэффициент пересчета ципрофлоксацина гидрохлорида в ципрофлоксацин.  |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) ципрофлоксацина гидрохлорида C17H18FN3O3HCl.

**Родственные примеси.**

***1. Фторхинолоновая кислота.*** Не более 0,4 %. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – аммиак водный – метанол – метиленхлорид 10:20:40:40.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг ципрофлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, суспендируют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца фторхинолоновой кислоты.* Растворяют 10 мг стандартного образца фторхинолоновой кислоты (4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 86393-33-1) в смеси 0,1 мл 10 % раствора аммиака и 90 мл воды, доводят объём раствора водой до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой до 25,0 мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 25 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды, доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 5,0 мл раствора стандартного образца фторхиноловой кислоты и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используется свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (25 мкг) и раствора стандартного образца (0,1 мкг). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, выдерживают 15 мин в камере с парами аммиака, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и анализируют в ультрафиолетовом свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения, не превышающей её по интенсивности.

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил – 0,025 М фосфорная кислота, доведённая триэтиламином до рН 3,0±0,1 13:87.

*Испытуемый раствор.* К точной навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 25 мг ципрофлоксацина гидрохлорида, прибавляют 40 мл ПФ, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл доводят ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до объема 10,0 мл.

*Раствор стандартного образца.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФ до метки. 1,0 мл полученного раствора доводят ПФ до объема 10,0 мл.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мернуюколбу100,0 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси С (7-[(2-аминоэтил)амино]-4-оксо-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 103222-12-4), растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20,0 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят раствором стандартного образца до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный (С18) для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор стандартного образца, раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение (*R*) между пиками ципрофлоксацина и примеси С должно быть не менее 2,5;

- относительное стандартное отклонение площади пика ципрофлоксацина должно быть не более 2,0 %;

- фактор асимметрии пика ципрофлоксацина должен быть не более 2,0 %.

*Относительные времена удерживания соединений.* Ципрофлоксацин – 1; примесь С – около 0,7.

Содержание каждой примеси в процентах (I) вычисляют по формуле:

$$I=\frac{S\_{i}∙100}{S\_{T}}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{i}$$ | − | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | ST | − | площадь всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь С - не более 0,5 %;

- любая единичная примесь - не более 0,2 %;

- сумма примесей - не более 0,5 %.

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

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 1 в условиях испытания «Количественное определение» или способ 2.

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

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

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца.

Содержание ципрофлоксацина гидрохлорида C17HСl8FN3O3HCl в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙10∙P∙G∙0,9}{S\_{0}∙50∙a\_{1}∙1∙L∙100 }= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,09}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а1* | − | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *а0* | − | навеска стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *P* | − | содержание ципрофлоксацина в стандартном образце ципролфоксацина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ципрофлоксацина в одной таблетке, мг; |
|  | *0,9* |  | коэффициент пересчета ципрофлоксацина гидрохлорида в ципролфоксацин  |

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