**Ципрофлоксацин гидрохлорид, капли глазные ФС**

**Ципрофлоксацин, капли глазные**

**Ciprofloxacini hydrochloridi oculoguttae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ципрофлоксацина гидрохлорид, капли глазные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы» и ниже приведенным требованиям.

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

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**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. Тонкослойная хроматография*

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метиленхлорид – метанол – аммиак водный (аммиака раствор концентрированный 25 %) – ацетонитрил – 4:4:2:1.

*Испытуемый раствор*. Используют неразбавленный препарат.

*Раствор сравнения*. 35 мг стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объём раствора водой до метки .

На линию старта пластинки наносят по 3 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Выдерживают пластинку в атмосфере аммиака в течение 15 минут, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора сравнения.

3. Качественная реакция. В пробирку вносят 5 мл 2 М раствора натрия гидроксида, 0,3 мл раствора бромфенолового синего и 5 мл хлороформа, перемешивают. При прибавлении 2 мл препарата хлороформный слой должен окрашиваться в голубой цвет.

*4. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды.

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

**Цветность**. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

**Вязкость.** От 1,0 до 1,2 сСт (ОФС «Вязкость»).

**Осмоляльность**. В соответствии с требованиями стандарта организации (ОФС «Осмолярность»).

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

**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.* Объём препарата, соответствующий около 50 мг ципрофлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, 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.* Объём препарата, соответствующий около 25 мг ципрофлоксацина гидрохлорида, 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 и 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 %).

**Объем содержимого упаковки**. В соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

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

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

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца.

Содержание ципрофлоксацина гидрохлорида C17H18FN3O3HCl в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида; |
|  | *V*1 | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл. |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание ципрофлоксацина гидрохлорида в стандартном образце ципрофлоксацина гидрохлорида, %. |
|  | *L* | – | заявленное количество ципрофлоксацина гидрохлорида в препарате, мг. |

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