**Ципрофлоксацина гидрохлорид, ФС**

**раствор для инфузий**

**Ципрофлоксацин,**

**раствор для инфузий**

**Ciprofloxacini hydrochloridi**

**solutio pro infusionibus Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ципрофлоксацина гидрохлорида C17H18FN3O3HClH2O.

**Описание**. Прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора сравнения А («Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию А или Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

Цветность. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y6, GY6 или BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH**. От 3,5 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмолярность**. В соответствии с ОФС «Осмолярность».

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

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

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг ципрофлоксацина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

\***Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – объём, содержащий 1 мг ципрофлоксацина гидрохлорида на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

\***Поглощение в УФ-области**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Испытание лекарственных форм для парентерального применения в полимерной упаковке».

**\*Восстанавливающие вещества**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Испытание лекарственных форм для парентерального применения в полимерной упаковке».

**\*Гемолитически действующие вещества**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Испытание лекарственных форм для парентерального применения в полимерной упаковке».

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

**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 %).

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

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого флакона, мг; |
|  | *P* | − | содержание ципрофлоксацина гидрохлорида в стандартном образце ципрофлоксацина гидрохлорида, %. |
|  | *L* | – | заявленное количество ципрофлоксацина гидрохлорида в препарате, мг. |

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

\*Контроль по показателям «Аномальная токсичность», «Поглощение в УФ-области», «Восстанавливающие вещества», «Гемолитически действующие вещества» проводят в препаратах в полимерной упаковке.