**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пефлоксацина мезилат дигидрат** |  | **ФС** |
| **Пефлоксацин** |  |  |
| **Pefloxacini mesilas dihydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 7-(4-Метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-6-фтор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты метансульфонат дигидрат |
|  |
| C17H20FN3O3∙CH4O3S∙2H2O |  М.м. 465,5  |
| C17H20FN3O3 | М.м. 333,36 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % пефлоксацина мезилата C17H20FN3O3∙CH4O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 % и хлороформе, очень мало растворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* 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 пефлоксацина мезилата дигидрата.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,1 г субстанции в 10 мл воды, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 1 М. Доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 7,4±0,1 и встряхивают дважды с 30 мл метиленхлорида. Объединяют органические экстракты и фильтруют через натрия сульфат безводный. Выпаривают досуха.

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—аммиака раствор концентрированный 25 %—бутанол—ацетон 5:10:20:65.

*Реактив для детектирования.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг бромкрезолового пурпурного, растворяют в 90 мл спирта 50 %, доводят значение рН раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 10,00±0,05 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.*Растворяют 40 мг субстанции в 1 мл воды.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 60 мг метансульфоновой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят 10 мкл испытуемого раствора (400 мкг) и раствора сравнения (60 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают реактивом для детектирования.

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

**Прозрачность раствора.** Раствор 1,0 г субстанции в 10 мл воды должен выдерживать сравнение с эталоном II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном 3 любого подходящего цвета (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод  1).

**pH.** От 3,5 до 4,5 (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Буферный раствор*. Растворяют 2,70 г цетилтриметиламмония бромида в 800 мл воды и прибавляют 6,18 г борной кислоты. Доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 8,30±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тиодиэтиленгликоль*—*ацетонитрил—буферный раствор 2:300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси F, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В 2 мл полученного раствора растворяют содержимое флакона стандартного образца примеси С.

Примечание

Примесь А: 4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 70458-96-7.

Примесь В: 7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-6-хлор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 70458-73-0.

Примесь С: 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-6-фтор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

Примесь D: 4-(3-карбокси-4-оксо-6-фтор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-7-ил)-1-метилпиперазин-1-оксид, CAS 85145-21-7.

Примесь Е: 7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-6-фтор-1-этилхинолин-4(1*H*)-он, CAS 879005-96-6.

Примесь F: 4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 68077-26-9.

Примесь G: этил(4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат).

Примесь H: 4-оксо-6-фтор-5-хлор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, винилполимер октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин;  |
| Детектор | спектрофотометрический, 258 нм и 273 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика пефлоксацина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Пефлоксацин – 1; примесь Е – около 0,2; примесь D – около 0,3; примесь А – около 0,5; примесь G – около 0,8; примесь С – около 1,7; примесь В – 1,8; примесь Н – около 2,4; примесь F – около 3,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь G – 1,4; примесь С – 2,4; примесь Н – 1,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси F должно быть не более 3,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, для пика примеси F должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 1,5.

Содержание примесей С, F, G и Н в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора при длине волны 258 нм; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пефлоксацина на хроматограмме стандартного раствора при длине волны 258 нм; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А норфлоксацина, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание действующего вещества в стандартном образце примеси А норфлоксацина,  |
|  | *W* | − | Суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, % |

Содержание примесей А, В, D, Е и любой другой примеси в субстанции при длине волны 273 нм в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования.

*Допустимое содержание примесей:*

– примеси А, В, D и Е (каждая) при длине волны 273 нм – не более 0,5 %;

– любая другая при длине волны 273 нм – не более 0,5 %;

– примеси С, F, G и Н (каждая) при длине волны 258 нм – не более 0,5 % .

– содержание только трёх примесей может быть от 0,2 % до 0,5 %;

– суммарное содержание примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика основного вещества (менее 0,05 %).

**Вода.** От 7,0 % до 8,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 50 мг (точная навеска) субстанции в смеси метанол—метиленхлорид 10:50.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г, субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг пефлоксацина мезилата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,20 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15,0 мл уксусной кислоты безводной, добавляют 75 мл уксусного ангидрида. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора перхлорной кислоты соответствует 21,48 мг пефлоксацина мезилата C17H20FN3O3∙CH4O3S.

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

\* Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.