МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ципрофлоксацина гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Ципрофлоксацин, концентрат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Ciprofloxacini hydrochloridi concentratum pro solutione pro infusionibus** |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ципрофлоксацина гидрохлорид, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Представляет собой стерильный раствор ципрофлоксацина гидрохлорида в воде для инъекций, произведенный с добавлением молочной кислоты. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит ципрофлоксацина гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ципрофлоксацина C17H18FN3O3.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества молочной кислоты C3H6O3.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или желтовато-зеленоватого цвета жидкость.

**Подлинность**

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

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика молочной кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца натрия лактата (раздел «Количественное определение. Молочная кислота»).

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном GY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 3,3 до 3,9 (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»).

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л, содержащую 900 мл воды, помещают 1,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, перемешивают, доводят рН полученного раствора триэтиламином до 3,0±0,1 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 130:870.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 50 мг ципрофлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ципрофлоксацина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца ципрофлоксацина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С ципрофлоксацина (7-[(2-аминоэтил)амино]-4-оксо-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 528851-31-2) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствором стандартного образца ципрофлоксацина до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца ципрофлоксацина и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика ципрофлоксацина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ципрофлоксацин – 1; примесь С – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси С и ципрофлоксацина должно быть не менее 6,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* ципрофлоксацина должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ципрофлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ципрофлоксацина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ципрофлоксацина должно быть не менее 20.

Содержание каждой из примесей вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь С – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**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»).

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

**\*Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,5 мл препарата с концентрацией ципрофлоксацина 2 мг/мл на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**Количественное определение**

***Ципрофлоксацин.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца ципрофлоксацина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца ципрофлоксацина:

- *фактор асимметрии пика (AS)* ципрофлоксацина должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ципрофлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ципрофлоксацина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание ципрофлоксацина C17H18FN3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50·20·5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·20·10·5}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·5}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

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

***Молочная кислота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*0,0025 М раствор серной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 60 мл воды, прибавляют 1,4 мл серной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—0,0025 М раствор серной кислоты 150:850.

*Испытуемый раствор*. При необходимости препарат разводят водой до получения концентрации молочной кислоты около 3,72 мг/мл.

*Раствор стандартного образца натрия лактата.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца натрия лактата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, катионообменная смола, 9 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 208 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца натрия лактата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца натрия лактата:

- *фактор асимметрии пика (AS)* молочной кислоты должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика молочной кислоты должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику молочной кислоты, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание молочной кислоты C3H6O3 в препарате в процентах от заявленного количества ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙90,08}{S\_{0}∙L∙10∙112,07}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,08}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика молочной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика молочной кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца натрия лактата; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца натрия лактата, мг; |
|  | *P* | − | содержание натрия лактата в стандартном образце натрия лактата, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество молочной кислоты в препарате, мг/мл; |
|  | *90,08* | – | молекулярная масса молочной кислоты; |
|  | *112,07* | – | молекулярная масса натрия лактата. |

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

\*Проводят для препаратов в полимерной упаковке.