**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рокситромицин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Рокситромицин, таблетки** |  |  |
| **Roxithromycini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат рокситромицин, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой, таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рокситромицина C41H76N2O15.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рокситромицина на хроматограмме раствора стандартного образца рокситромицина (А) (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор рН 5,3.* Растворяют 48,6 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 5,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 4,3*. Растворяют 59,7 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 4,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 4,3 260:740.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Вода—ацетонитрил 300:700.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор рН 5,3 30:70.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг рокситромицина, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца рокситромицина (А)*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца рокситромицина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рокситромицина (Б)*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца рокситромицина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2 мгстандартного образца рокситромицина для проверки пригодности хроматографической системы в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца рокситромицина (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примесь G: эритромицин 9-(*E*)-[*О*-{[(2-метоксиэтокси)метокси]-метил]оксим}, CAS 425365-64-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм, c размером пор 10 нм и содержанием углерода около 19 %; |
| Температура колонки |  | 15 °C; |
| Температура образца |  | 8 °C; |
| Скорость потока |  | 1,1 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–50 | 100 | 0 |
| 50–51 | 100 → 90 | 0 → 10 |
| 51-80 | 90 | 10 |
| 80–81 | 90 → 100 | 10 → 0 |
| 81–110 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца рокситромицина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Рокситромицин – 1; примесь G – около 1,15.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика рокситромицина должно быть не менее 3.

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

Содержание каждой из примесей в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20∙0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙200} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рокситромицина на хроматограмме раствора стандартного образца рокситромицина (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца рокситромицина, мг; |
|  | *P* | − | содержание рокситромицина в стандартном образце рокситромицина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество рокситромицина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь G – не более 1,0 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,1 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Буферный раствор рН 5,3.* Растворяют 49,1 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят pH раствора натрия гидроксида раствором 8,5 % до 5,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза*. Ацетонитрил—буферный растворрН 5,3 307:693.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм, c размером пор 10 нм и содержанием углерода около 19 %; |
| Температура колонки |  | 15 °C; |
| Температура образца |  | 8 °C; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца рокситромицина (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца рокситромицина (А):

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика рокситромицина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рокситромицина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание рокситромицина C41H76N2O15 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20}{S\_{0}∙a\_{1}∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика рокситромицина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рокситромицина на хроматограмме раствора стандартного образца рокситромицина (А); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца рокситромицина, мг; |
|  | *P* | − | содержание рокситромицина в стандартном образце рокситромицина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество рокситромицина в одной таблетке. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».