МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Норфлоксацин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Норфлоксацин, таблетки** |  |  |
| **Norfloxacini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества норфлоксацина C16H18FN3O3.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца норфлоксацина в области длин волн от 240 до 350 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны (раздел «Количественное определение»).

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—диэтиламин—толуол—метанол—хлороформ 8:14:20:40:40.

*Растворитель*. К 100 мл метанола прибавляют 0,9 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают. Полученный раствор смешивают с метиленхлоридом 1:1.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл, содержащую 40 мл растворителя, помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 75 мг норфлоксацина, перемешивают, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 30 мин со скоростью 2000 об/мин.

*Раствор стандартного образца норфлоксацина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл, содержащую 40 мл растворителя, помещают75 мг стандартного образца норфлоксацина, растворяют, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 30 мин со скоростью 2000 об/мин.

На линию старта пластинки наносят полосами длинной 10 мм по 50 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца норфлоксацина. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в 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 просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне адсорбции норфлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца норфлоксацина.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество норфлоксацина, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы, содержащие норфлоксацин, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 750 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют в 900 мл воды 2,86 мл уксусной кислоты ледяной и 5 мл натрия гидроксида раствора 10 %, доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной или натрия гидроксида раствором 10 % до 4,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до получения ожидаемой концентрации норфлоксацина около 2,6 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца норфлоксацина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 13 мг (точная навеска) стандартного образца норфлоксацина, растворяют в среде растворения 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 средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца норфлоксацина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения среду растворения.

Количество норфлоксацина C16H18FN3O3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙750∙1}{A\_{0}∙L∙50∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,15}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца норфлоксацина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца норфлоксацина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание норфлоксацина в стандартном образце норфлоксацина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество норфлоксацина в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) от заявленного количества норфлоксацина C16H18FN3O3.

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

Растворы, содержащие норфлоксацин, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Доводят pH воды до 2,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 50:950.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 78 мг норфлоксацина, прибавляют 180 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 25 мин, при температуре не выше 25 °C и периодически встряхивая, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пика примеси K.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг стандартного образца норфлоксацина для идентификации пиков (содержит норфлоксацин и примесь K), прибавляют 5 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, при температуре не выше 25 °C и периодически встряхивая, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг стандартного образа норфлоксацина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит норфлоксацин и примеси A, E и H), прибавляют 5 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, при температуре не выше 25 °C и периодически встряхивая, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора для идентификации пика примеси K.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

Примесь E: 4-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7-хлор-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 75001-78-4.

Примесь H: 4-оксо-6-фторо-7-[4-(этоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 105440-01-5.

Примесь K: 1-метил-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, CAS 70459-07-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 55 °C; |
| Температура образца |  | 25 C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы |  | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–7 | 95 | 5 |
| 7–10 | 95 → 93 | 5 → 7 |
| 10–14 | 93 → 87 | 7 → 13 |
| 14–21 | 87 → 47 | 13 → 53 |
| 21–28 | 47 → 10 | 53 → 90 |
| 28–30 | 10 | 90 |
| 30–32 | 10 → 95 | 90 → 5 |
| 32–40 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пика примеси K, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Норфлоксацин – 1 (около 21 мин); примесь K – около 0,94; примесь E – около 0,96; примесь A – около 1,29; примесь H – около 1,31.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, E и H используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу норфлоксацина для проверки пригодности хроматографической системы. Для идентификации пика примеси K используют хроматограмму раствора для идентификации пика примеси K и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу норфлоксацина для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика норфлоксацина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*- отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси K и E должно быть не менее 4,0;

*- разрешение (RS)* между пиками примеси E и норфлоксацина должно быть не менее 1,5;

*- разрешение (RS)* между пиками примеси A и H должно быть не менее 3,0;

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* норфлоксацина должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика норфлоксацина должно быть не более 10,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику норфлоксацина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы, содержащие норфлоксацин, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг норфлоксацина, прибавляют 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца норфлоксацина*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца норфлоксацина, прибавляют 40 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры 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 хлористоводородной кислотой раствором 0,1 М до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца норфлоксацина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание норфлоксацина C16H18FN3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙1∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{A\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца норфлоксацина; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца норфлоксацина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание норфлоксацина в стандартном образце норфлоксацина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество норфлоксацина в одной таблетке, мг. |

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