МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пефлоксацина мезилат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Пефлоксацин, таблетки** |  |  |
| **Pefloxacini mesilatis tabulettae** |  | **Взамен ФС 42-3940-00** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит пефлоксацина мезилат дигидрат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пефлоксацина C17H20FN3O3.

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

**Подлинность**

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

*2.* *Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и растворастандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата в области от 200 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г пефлоксацина, прибавляют 300 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 35 мг стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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

**Родственные примеси.**

***Метод 1.*** 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 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тиодиэтиленгликоль*—*ацетонитрил—буферный раствор 2:240:760.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,4 г пефлоксацина, прибавляют 70 мл ПФ, перемешивают в течение 10 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл сразу помещают 2,5 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) 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 B, 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.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 27,5 мг стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси F и доводят объём раствора ПФ до метки.

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 C: 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 E: 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 |  | 100 × 4,6 мм, силикагель пентафторфенилпропильный, эндкепированный для хроматографии, 2,6 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 258 нм и 273 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 4-кратное от времени удерживания пика пефлоксацина. |

Уравновешивают колонку ПФ в течение не менее 30 мин.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Пефлоксацин – 1; примесь E – около 0,2; примесь D – около 0,3; примесь A – около 0,5; примесь G – около 0,8; примесь C – около 1,7; примесь B – 1,8; примесь Н – около 2,4; примесь F – около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы А при длине волны 273 нм *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пефлоксацина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы Б при длине волны 258 нм *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси F должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности при длине волны 273 нм *разрешение (RS)* между пиками примеси B и примеси C должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси F при длине волны 258 нм:

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

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси F должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*-* *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по пику примеси F должна быть не менее 4000 теоретических тарелок.

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

Содержание каждой из примесей C, F, G и Н в процентах (*Х*) вычисляют при длине волны 258 нм по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей C, F, G и Н на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси F на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси F, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси F в стандартном образце примеси F, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пефлоксацина в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах вычисляют при длине волны 273 нм согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

***Метод 2.*** 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 1000 мл 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 точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,4 г пефлоксацина, прибавляют 70 мл ПФ, перемешивают в течение 10 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл сразу помещают 2,5 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) 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 B, 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.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 27,5 мг стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси F и доводят объём раствора ПФ до метки.

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 C: 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 E: 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 × 6,0 мм, винилполимер октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,2 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 258 нм и 273 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 4-кратное от времени удерживания пика пефлоксацина. |

Уравновешивают колонку ПФ в течение не менее 30 мин.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы А, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы Б, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Пефлоксацин – 1; примесь E – около 0,2; примесь D – около 0,3; примесь A – около 0,5; примесь G – около 0,8; примесь C – около 1,7; примесь B – 1,8; примесь Н – около 2,4; примесь F – около 3,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы А при длине волны 273 нм *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пефлоксацина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы Б при длине волны 258 нм *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси F должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности при длине волны 273 нм *разрешение (RS)* между пиками примеси B и примеси C должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси F при длине волны 258 нм:

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

*-* *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси F должно быть не более 5,0 % (6 введений);

*-* *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по пику примеси F должна быть не менее 4000 теоретических тарелок.

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

Содержание каждой из примесей C, F, G и Н в процентах (*Х*) вычисляют при длине волны 258 нм по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей C, F, G и Н на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика примеси F на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примеси F, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси F в стандартном образце примеси F, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пефлоксацина в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах вычисляют при длине волны 273 нм согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Метод 1» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 27,5 мг (точная навеска) стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 273 нм; |

Хроматографируют раствор стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата:

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

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пефлоксацина, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание пефлоксацина C17H20FN3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙50∙333,36}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2,5∙100∙465,5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙20∙333,36}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙465,5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика пефлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика пефлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца пефлоксацина мезилата дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пефлоксацина мезилата дигидрата в стандартном образце пефлоксацина мезилата дигидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пефлоксацина в одной таблетке, мг; |
|  | *333,36* | **–** | молекулярная масса пефлоксацина; |
|  | *465,5* | **–** | молекулярная масса пефлоксацина мезилата дигидрата. |

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