МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изониазид+Ломефлоксацина гидрохлорид+Пиразинамид+Этамбутола гидрохлорид+[Пиридоксина гидрохлорид], таблетки** |  | **ФС** |
| **Изониазид+Ломефлоксацин+Пиразинамид+Этамбутол+[Пиридоксин], таблетки** |  |  |
| **Isoniazidum+Lomefloxacini hydrochloridum+ Pyrazinamidum+Ethambutoli hydrochloridum+ [Pyridoxini hydrochloridum], tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Изониазид+Ломефлоксацина гидрохлорид+Пиразинамид+
Этамбутола гидрохлорид+[Пиридоксина гидрохлорид], 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 изониазида C6H7N3O.

Содержит ломефлоксацина гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ломефлоксацина C17H19F2N3O3.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества пиразинамида C5H5N3O.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества этамбутола гидрохлорида C10H24N2O2·2HCl.

Содержит не менее 90,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCl.

**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 ломефлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида (раздел «Количественное определение. 1. Ломефлоксацин»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания трёх основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков изониазида, пиразинамида и пиридоксина на хроматограмме стандартного раствора. Определение проводят при 290 нм (раздел «Количественное определение. 2. Изониазид, пиразинамид, этамбутола гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид»).

*3. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика этамбутола на хроматограмме стандартного раствора. Определение проводят при 206 нм (раздел «Количественное определение. 2. Изониазид, пиразинамид, этамбутола гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид»).

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

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 25 %—вода—метанол 10:15:75.

*Испытуемый раствор*. К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 100 мг этамбутола гидрохлорида и около 112 мг пиразинамида, прибавляют 10 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, нагревают на водяной бане при температуре 60 °C в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры и центрифугируют при 10000 об/мин в течение 5 мин.

*Раствор стандартного образца пиразинамида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 56 мг стандартного образца пиразинамида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца этамбутола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг стандартного образца этамбутола гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор аминобутанола.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг аминобутанола (примесь А этамбутола гидрохлорида), растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. Готовят раствор стандартных образцов изониазида, ломефлоксацина гидрохлорида, пиразинамида, этамбутола гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида в метаноле с концентрациями, соответствующими ожидаемым концентрациям изониазида, ломефлоксацина гидрохлорида, пиразинамида, этамбутола гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида в испытуемом растворе. Раствор используют свежеприготовленным.

На линию старта пластинки наносят полосами длиной 10 мм по 10 мкл испытуемого раствора (100 мкг этамбутола гидрохлорида и 112 мкг пиразинамида), стандартного раствора, раствора стандартного образца пиразинамида (0,56 мкг), 2 мкл раствора аминобутанола (1 мкг) и одной полосой 10 мкл раствора стандартного образца этамбутола гидрохлорида и 2 мкл раствора аминобутанола. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора кроме зон адсорбции, соответствующих зонам адсорбции на хроматограмме стандартного раствора, допускается наличие не более трёх дополнительных зон адсорбции, каждая из которых по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца пиразинамида (не более 0,5 %). Сумма примесей – не более 1,5 %.

Пластинку выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °C в течение 5 мин. После охлаждения до комнатной температуры пластинку опрыскивают нингидрина спиртовым раствором, повторно выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °C в течение 5 мин и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме из одной полосы нанесения чётко видны две зоны адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора допускается наличие одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции аминобутанола, не превышающей её по интенсивности окраски и величине (не более 1,0 %).

Однородность дозирования. В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**

***1. Ломефлоксацин.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,1 %—ацетонитрил 800:200.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 36 мг ломефлоксацина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15 мл ацетонитрила, 15 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,1 %, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, прибавляют 30 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,1 %, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,1 % до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида, прибавляют 15 мл ацетонитрила, 15 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,1 %, растворяют, обрабатывая ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 30 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,1 %, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,1 % до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 323 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*. Ломефлоксацин – около 8 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида:

*-* *фактор асимметрии пика (AS)* ломефлоксацина должен быть не более 3,0;

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

*-* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ломефлоксацина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание ломефлоксацина C17H19F2N3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙G∙351,35}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙L∙387,81}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙351,35}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙387,81},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика ломефлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ломефлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ломефлоксацина гидрохлорида в стандартном образце ломефлоксацина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ломефлоксацина в одной таблетке, мг; |
|  | *351,35* | **–** | молекулярная масса ломефлоксацина; |
|  | *387,81* | **–** | молекулярная масса ломефлоксацина гидрохлорида. |

***2. Изониазид, пиразинамид, этамбутола гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,1 %—метанол 960:40.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 25 мг изониазида, около 70 мг пиразинамида, около 60 мг этамбутола гидрохлорида и около 2 мг пиридоксина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

\*Примечание. Полученный раствор содержит около 0,25 мг/мл изониазида, около 0,7 мг/мл пиразинамида, около 0,6 мг/мл этамбутола гидрохлорида и около 0,02 мг/мл пиридоксина гидрохлорида. В случае невозможности достижения указанных концентраций из одной навески порошка растёртых таблеток, готовят по приведённой схеме несколько испытуемых растворов из отдельных навесок для получения соответствующих концентраций изониазида, пиразинамида, этамбутола гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида.

*Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, прибавляют 15 мл ПФ, растворяют, обрабатывая ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца изониазида, около 70 мг (точная навеска) стандартного образца пиразинамида, около 60 мг (точная навеска) стандартного образца этамбутола гидрохлорида, прибавляют 50 мл ПФ, 1,0 мл раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, растворяют, обрабатывая ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 290 нм (изониазид, пиразинамид и пиридоксина гидрохлорид), 206 нм (этамбутола гидрохлорид); |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 13 мин. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений*. Пиразинамид – 1 (около 8 мин); изониазид – около 0,3; этамбутол – около 0,5, пиридоксин – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

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

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

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков изониазида, пиразинамида, этамбутола и пиридоксина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков изониазида, пиразинамида, этамбутола и пиридоксина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание изониазида C6H7N3O, пиразинамида C5H5N3O или этамбутола гидрохлорида C10H24N2O2·2HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика изониазида, пиразинамида или этамбутола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика изониазида, пиразинамида или этамбутола на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца изониазида, пиразинамида или этамбутола гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание изониазида, пиразинамида или этамбутола гидрохлорида в стандартном образце изониазида, пиразинамида или этамбутола гидрохлорида, соответственно, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество изониазида, пиразинамида или этамбутола гидрохлорида в одной таблетке, соответственно, мг. |

Содержание пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L} ,$$

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

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