МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ломефлоксацина гидрохлорид+пиразинамид+протионамид+
этамбутола гидрохлорид+[пиридоксина гидрохлорид], таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит ломефлоксацина гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ломефлоксацин 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 протионамида C9H12N2S.

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

Содержит не менее 85,0 % 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 двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ломефлоксацина и протионамидана хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение. 1. Ломефлоксацин, протионамид»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков пиразинамида и пиридоксина на хроматограмме стандартного раствора. Определение проводят при 290 нм (раздел «Количественное определение. 2. 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. 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 силикагеляF254.

*Подвижная фаза (ПФ).*Аммиака раствор концентрированный 25 %—вода—метанол10:15:75.

*Испытуемый раствор*. К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей около 100 мг этамбутола гидрохлорида и около 112 мг пиразинамида, прибавляют10 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. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом 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 ломефлоксацина гидрохлорида, пиразинамида, протионамида и пиридоксина гидрохлорида в метаноле с концентрациями, соответствующими ожидаемым концентрациям ломефлоксацина гидрохлорида, пиразинамида, протионамида 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, протионамид.*** 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 ломефлоксацинаи около 30 мг протионамида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15 мл ацетонитрила, 15 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,1 %, обрабатывают ультразвуком в течение15 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.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ломефлоксацина гидрохлорида, около 30 мг (точная навеска) стандартного образца протионамида, 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 | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 323 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 12 мин. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений*. Ломефлоксацин – 1 (около 9 мин); протионамид – около 0,47.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение* *(RS)* между пиками протионамида и ломефлоксацина должно быть не менее 1,5;

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

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

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков протионамида и ломефлоксацина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков протионамида и 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 стандартного раствора; |
|  | *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. |

Содержание протионамида C9H12N2S 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 протионамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика протионамида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца протионамида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание протионамида в стандартном образце протионамида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество протионамида в одной таблетке, мг. |

***2. 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 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 0,7 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 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 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 | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 290 нм (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 9 мин); этамбутол – около 0,47, пиридоксин – около 0,77.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

- *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 пиразинамида, этамбутола и пиридоксина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

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