**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Моксифлоксацина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0509** |
| **Моксифлоксацин** |  |  |
| **Moxifloxacinum hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H24FN3O4·HCl | М.м. 437,9 |
| [186826-86-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

8-Метокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % моксифлоксацина гидрохлорида C21H24FN3O4·HClв пересчёте на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Кристаллический порошок или кристаллы от светло-жёлтого до жёлтого цвета.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, мало растворим или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида.

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания пика моксифлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция*. Растворяют 50 мг субстанции в 5 мл воды, прибавляют 1 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От –125 до –138 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в смеси ацетонитрил—вода 1:1, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1 г субстанции в 20 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % должен быть прозрачным для субстанции, предназначенной для приготовления парентеральных лекарственных форм, или выдерживать сравнение с эталоном II для остальных (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 3,9 до 4,6 (0,2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

***1. Энантиомерная чистота***

Все растворы защищают от света.

*Раствор А*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,49 г меди(II) сульфата безводного и 2,6 г L-Изолейцина, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—раствор А 250:750.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 3,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси G, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 10 мг фармакопейного стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь G: 8-метокси-4-оксо-7-[(4a*R*,7a*R*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [268545-13-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 293 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика моксифлоксацина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Моксифлоксацин – 1 (около 16 мин); примесь G – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси G используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси G и моксифлоксацина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси G не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %).

***2. Другие примеси***

Все растворы защищают от света.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 г тетрабутиламмония гидросульфата и 1 г калия дигидрофосфата, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 3,4 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—раствор А 280:720.

*Растворитель*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 г тетрабутиламмония гидросульфата и 1 г калия дигидрофосфата, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 2 мл фосфорной кислоты концентрированной и 50 мг безводного сульфита натрия, доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителеи доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида, прибавляют 1,0 мл полученного раствора, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A: 4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6,8-дифтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [151213-15-9].

Примесь B: 6,8-диметокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [1029364-73-5].

Примесь C: 4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6-фтор-1-циклопропил-8-этокси-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [1029364-75-7].

Примесь D: 6-метокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-8-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [1029364-77-9].

Примесь E: 8-гидрокси-4-оксо-7-[(4a*S*,7a*S*)-октагидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [721970-36-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 293 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика моксифлоксацина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений*. Моксифлоксацин – 1 (около 14 мин); примесь F – около 0,9; примесь A – около 1,1; примесь B – около 1,3; примесь C – около 1,4; примесь D – около 1,6; примесь E – около 1,7.

*Идентификация примесей.*Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединения и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пиков примесей С, B, D, Е и F используют относительное время удерживания соединений.

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 1,4; примесь E – 3,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей B, E и F не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 4,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 1,5 мг моксифлоксацина в 0,5 мл натрия хлорида раствора 0,9 % на мышь. Срок наблюдения 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,8 ЕЭ на 1 мг моксифлоксацина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси» и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца* *моксифлоксацина гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида, растворяют в растворителеи доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика моксифлоксацина должно быть не более 2,0 %.

Содержание моксифлоксацина гидрохлорида C21H24FN3O4·HClв субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙10∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика моксифлоксацина на хроматограмме испытуемого раствора Б; |
|  | *S*0 | – | площадь пика моксифлоксацина на хроматограмме раствора стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца моксифлоксацина гидрохлорида, мг; |
|  | *Р* | – | содержание моксифлоксацина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце моксифлоксацина гидрохлорида, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.