МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Офлоксацин** |  | **ФС.2.1.0152** |
| **Офлоксацин** |  |  |
| **Ofloxacinum** |  | **Взамен ФС.2.1.0152.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H20FN3O4 | М.м. 361,37 |
| [82419-36-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*RS*)-3-Метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*- пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % офлоксацина C18H20FN3O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** От белого с желтоватым оттенком до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в уксусной кислоте ледяной, умеренно растворим в хлороформе, мало растворим в воде и метаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца офлоксацина.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 6,5 мг субстанции, растворяют в метаноле 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 метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен иметь максимумы поглощения при 227 и 298 нм и минимум поглощения при 264 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,1° до +0,1° (3 % раствор субстанции в смеси метанол—метиленхлорид 1:4, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл натрия гидроксида раствора 10 М должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Оптическая плотность**. Оптическая плотность раствора 0,5 г субстанции в 100 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, измеренная при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать 0,25 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,08 г аммония ацетата и 5,38 г натрия перхлората в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,2. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 160:840.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 200:300:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 10:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и 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 стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в 42 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 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 25 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси D и 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, 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.

Примечание

Примесь А: (3*RS*)-3-метил-7-оксо-9,10-дифтор-2,3-дигидро-7*H*-пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота [82419-35-0].

Примесь D: (3*RS*)-3-метил-9-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-10-фтор-2,3-дигидро-7*H*- пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота [197291-75-1].

Примесь Е: (3*RS*)-3-метил-10-(пиперазин-1-ил)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*- пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота [82419-52-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 38 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм (для определения примеси А); спектрофотометрический, 294 нм (для определения других примесей); |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 100 | 0 |
| 5–10 | 100 → 82 | 0 → 18 |
| 10–15 | 82 → 40 | 18 → 60 |
| 15–30 | 40 | 60 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Офлоксацин – 1 (около 10 мин); примесь D – около 0,7; примесь E – около 0,93; примесь А – около 2,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси А. Для идентификации пиков примесей D и Е используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения отношение *сигнал/шум (S/N)* для пика офлоксоцина должно быть не менее 90.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs*) между пиками примеси Е и офлоксацина должно быть не менее 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножают на 4,5.

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси А, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание примеси А в фармакопейном стандартном образце примеси А, %. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика офлоксацина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,2 %;

- примесь D – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма всех примесей – не более 0,4 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,2 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Мышьяк. Не более 0,0001 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 1 г субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). К 10 мг субстанции прибавляют 1,0 мл воды для инъекций и 1 мкл уксусной кислоты ледяной.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 100 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 36,14 мг офлоксацина C18H20FN3O4.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.