МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ципрофлоксацина гидрохлорид гидрат** |  | **ФС** |
| **Ципрофлоксацин** |  |  |
| **Ciprofloxacini hydrochloridum hydricum** |  | **Взамен ФС.2.1. 0216.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| C17H18FN3O3·HCl·*x*H2O | М.м. 367,80 (безводный) |

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

# 4-Оксо-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид гидрат.

# Содержитне менее 98,0 % и не более 102,0 % ципрофлоксацина гидрохлорида C17H18FN3O3 HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен. Может быть безводным или содержать непостоянное количество воды.

**Растворимость.** Растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле.

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 ципрофлоксацина гидрохлорида.

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

3. *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Растворяют 0,5 г субстанции в 20 мл воды. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH раствора.** От 3,5 до 4,5 (0,25 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

# *1. Примесь А.* Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Ацетонитрил—аммиака раствор концентрированный 25 %—метанол—метиленхлорид 10:20:40:40.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимость. 5 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси А (фторхинолоновая кислота: 4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [86393-33-1]), растворяют в 0,1 мл аммиака растворе 10 % и 90 мл воды и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (50 мкг) и раствора стандартного образца примеси А (0,1 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, выдерживают 15 мин в камере с парами аммиака и помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции примеси А по совокупности величины и степени подавления флуоресценции не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,2 %).

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2,45 г фосфорной кислоты концентрированной, прибавляют 900 мл воды, доводят значение рН триэтиламином до 3,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 130:870.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 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 5 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида для идентификации пиков, содержащего примеси B, C, D и E, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь B: 4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [93107-11-0].

Примесь C: 7-[(2-аминоэтил)амино]-4-оксо-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [103222-12-4].

Примесь D: 4-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [133210-96-5].

Примесь Е: 7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1-циклопропилхинолин-4(1*H*)-он [105394-83-0].

Примесь F: 6-гидрокси-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота [226903-07-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,3-кратное от времени удерживания пика ципрофлоксацина. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ципрофлоксацин – 1 (около 9 мин); примесь E – около 0,4; примесь В – около 0,6; примесь С – около 0,7; примесь D – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В, С, D и Е используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу ципрофлоксацина гидрохлорида для идентификации примесей.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей В и С должно быть не менее 1,3.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 0,7; примесь С – 0,6; примесь D – 1,4; примесь Е – 6,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси Е не должна превышать 1,5 площади пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика каждой из примесей B, С и D не должна превышать площадь пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади пика ципрофлоксацина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади пика ципрофлоксацина на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода**. Не более 6,7 % (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.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 4).

**Остаточные органические растворители**. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,25 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

\*\***Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси 2. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ципрофлоксацина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание ципрофлоксацина гидрохлорида C17H18FN3O3·HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)},$$

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично закрытой упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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