

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ  
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА  
на тему «КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З  
ДІЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ МОКСИФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу,  
групи 108Ф1Б  
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»  
освітня програма «Фармація»  
Монець Оксана Вікторівна  
Керівник: кандидат хімічних наук, доцентка  
Костирко Олена Олегівна  
Рецензент: кандидат фармацевтичних наук,  
доцентка **Афанасенко Ольга Вікторівна**

**Київ – 2024**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	3
ВСТУП .....	4
Розділ 1. Таблетки <u>моксифлоксацину</u> .....	5
1.1. Застосування лікарських засобів з діючою речовиною <u>моксифлоксацину гідрохлорид</u> .....	5
1.2 Контроль якості <u>моксифлоксацину гідрохлориду</u> .....	7
Розділ 2. Експериментальна частина .....	9
2.1. Визначення показника «Розчинення» .....	9
2.1.1 Обробка результатів визначення показника «Розчинення» .....	12
2.2 Кількісне визначення <u>моксифлоксацину</u> .....	15
2.2.1 Обробка результатів кількісного визначення <u>моксифлоксацину</u> .....	16
2.3 Ідентифікація <u>моксифлоксацину гідрохлориду</u> .....	18
2.4 Супровідні домішки .....	30
Розділ 3. <u>Валідація</u> .....	34
3.1 Специфічність методики .....	34
3.2 Збіжність .....	40
ВИСНОВКИ .....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	44
ДОДАТОК .....	46
SUMMARY .....	49

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ДФУ – Державна фармакопея України

ЄФ - Європейська фармакопея

СЗ – Стандартні зразки

ВЕРХ - вискоефективна рідинна хроматографія

СЗ- стандартний зразок

мг – міліграм

мл – мілілітр

нм – нанометр,  $10^{-9}$  м

мкм – мікрометр,  $10^{-6}$  м

мкл - мікролітр

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

*P* – Речовина або розчин, зазначенів статті «Реактиви»

*A* - оптична густина

*M* – Молярність

*m* – маса

RSD - відносне стандартне відхилення у відсотках

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Препарати з моксифлокацином широко використовуються і є актуальними завдяки антибактеріальним властивостям та ефективності у лікуванні деяких гінекологічних інфекцій і респіраторних інфекцій, таких як гострий бактеріальний синусит, гострий бронхіт і пневмонія [1-4]. Препарати з моксифлокацину гідрохлориду доступні в різних кристалічних поліморфних формах, що відповідають або безводним формам, або гідратним формам. Моксифлоксацин є хінолоновим/фторхінолоновим антибіотиком, має бактерицидну дію і його можна застосовувати для лікування інфекцій, спричинених як грамполозитивними мікроорганізмами так і грамнегативними. Його гідрохлоридна форма є активним інгредієнтом запатентованого спеціального продукту Avelox який показаний для лікування деяких гінекологічних інфекцій і респіраторних інфекцій, таких як гострий бактеріальний синусит, гострий бронхіт і пневмонія [5,6]. Моксифлоксацин має підвищену активність проти грамполозитивних бактерій порівняно з ципрофлоксацином [7]. Моксифлоксацин ефективний для лікування інфекцій дихальних шляхів, включаючи гострі загострення хронічного бронхіту, позаликарняну пневмонію та гострий бактеріальний синусит [8,9]. Крім того, останнім часом проводяться дослідження [10] дії моксифлокацину на деякі штами туберкульозу. Стійкі штами *M. tuberculosis* загрожують контролю над туберкульозом легень, оскільки вони обмежують вибір ліків. Репозиціонування препаратів і нові стратегії розвитку терміново необхідні для подолання резистентності. Таким чином, можна стверджувати про актуальність пошуку нових методик для проведення контролю якості препаратів з діючою речовиною моксифлокацину гідрохлориду.

*Мета і завдання дослідження.* Розроблення нової методики визначення кількісного вмісту та ідентифікації моксифлокацину гідрохлориду в таблетках методом ВЕРХ та валідація розробленої методики.

*Новизна та значення одержаних результатів.* Розроблена методика може бути використана для визначення кількісного вмісту та ідентифікації моксифлоxacину гідрохлориду в таблетках методом ВЕРХ.

*Апробація результатів дослідження.* Результати роботи були представлені на V Науково-практичній конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА», присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження), 28-29 Січень 2025, Київ. (Додаток 2).

*Публікації.* Публікації відсутні.

*Структура роботи.* Загальна кількість сторінок - 50, кількість розділів -3, кількість додатків-2, кількість використаних джерел-18.

## Розділ 1. Таблетки моксифлоxacину

### 1.1. Застосування лікарських засобів з діючою речовиною моксифлоxacину гідрохлориду

Моксифлоxacину гідрохлорид (рис. 1.1.1) — синтетичний фторхінолоновий антибіотик, відкритий у 1999 році [11]. МОКС може діяти як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії. Він виконує свою дію, запобігаючи розмноженню бактеріальних клітин через інгібування мікробної ДНК-гірази, яка відіграє важливу роль у розщепленні ДНК .

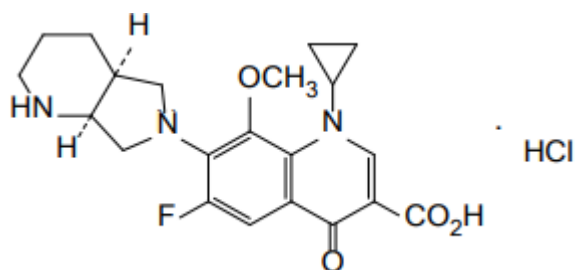


Рис.1.1.1 Moxifloxacinum hydrochloridum

IUPAC name 7-[(4*aS*,7*aS*)-1,2,3,4,4*a*,5,7,7*a*-octahydropyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid.

Моксифлоксацин – антибактеріальний засіб широкого спектру дії класу фторхінолонів. Його гідрохлоридна форма є активним інгредієнтом запатентованого спеціального продукту Avelox (у Франції називається Izilox). Avelox продається, зокрема, у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, і показаний для лікування деяких гінекологічних інфекцій і респіраторних інфекцій, таких як гострий бактеріальний синусит, гострий бронхіт і пневмонія. Моксифлоксацину гідрохлорид існує в різних кристалічних поліморфних формах, що відповідають або безводним формам, або гідратним формам. Як приклад, патент США № У патенті № 5849752 описуються дві кристалічні форми: перша кристалічна форма, яка називається формою I, що відповідає безводному гідрохлориду моксифлоксацину (моксифлоксацин.HCl), і друга кристалічна форма, яка називається формою II, що відповідає моногідрату гідрохлориду моксифлоксацину (моксифлоксацин.HCl.H<sub>2</sub>O).

Моксифлоксацин є хінолоновим/фторхінолоновим антибіотиком [12]. Моксифлоксацин можна застосовувати для лікування інфекцій, спричинених такими бактеріями: аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Corynebacterium* види, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*, *Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus viridans* групи. Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Acinetobacter lwoffii*, *Haemophilus influenzae* і *Haemophilus parainfluenzae*. Інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis*. Моксифлоксацин має бактерицидну дію, і його механізм дії залежить від блокування реплікації бактеріальної ДНК шляхом зв'язування з ферментом, званим ДНК-гіразою, що забезпечує розкручування, необхідне для реплікації однієї подвійної спіралі ДНК на дві. Моксифлоксацин – антибіотик широкого спектру дії, активний проти грампозитивних і грамнегативних бактерій.

Приблизно 52 % пероральної або внутрішньовенної дози метаболізується шляхом глюкуронідної та сульфатної кон'югації. Система

цитохрому P450 не бере участі в метаболізмі. Сульфатний кон'югат становить 38 % дози, а глюкуронідний кон'югат — 14 % дози.

Симптоми передозування включають ефекти з боку ЦНС та шлунково-кишкового тракту, такі як зниження активності, сонливість, тремор, судоми, блювання та діарея. Моксифлоксацин, як і інші фторхінолони, пов'язаний з низьким рівнем (1–3 %) підвищення рівня ферментів у сироватці крові під час терапії [13]. Ці аномалії, як правило, легкі, безсимптомні та минуці, зникають навіть при продовженні терапії.

Стійкі штами *M. tuberculosis* загрожують контролю над туберкульозом легень, оскільки вони обмежують вибір ліків. Репозиціонування препаратів і нові стратегії розвитку терміново необхідні для подолання резистентності. Дослідження [10] показали роль композиції сухого порошку для інгаляцій метформіну та моксифлоксацину як протитуберкульозного препарату.

## 1.2 Контроль якості моксифлоксацину гідрохлориду

Контроль якості моксифлоксацину гідрохлориду описано в Європейській Фармакопеї [14]. Розчинність. Моксифлоксацину гідрохлорид помірно розчинний у воді, слабозрозчинний в етанолі (96 %), практично нерозчинний в ацетоні. Ідентифікація. Визначення хлоридів: 50 мг порошку розчиняють у 5 мл води R, додають 1 мл кислоти азотної розведеної R, перемішують, дають настоятися 5 хв і фільтрують. Фільтрат дає реакцію хлоридів (2.3.1).

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29). Виконуйте тест у захищеному від світла місці.

Розчин А. 0.50 г тетрабутиламоній гідрогенсульфату R і 1,0 г калій дигідрофосфату R розчинити приблизно в 500 мл води R. Додати 2 мл фосфорної кислоти R і 0,050 г натрію сульфату безводного R, потім розбавити водою до 1000,0 мл R.

Тестовий розчин (а). Розчиняють 50,0 мг досліджуваної речовини в розчині А і доводять до 50,0 мл цим же розчином.

Випробуваний розчин (b). Розведіть 2,0 мл досліджуваного розчину (а) до 20,0 мл розчином А.

Розчин порівняння (а). Розчиніть 50,0 мг моксифлокацину гідрохлориду CRS у розчині А та розведіть до 50,0 мл тим самим розчином. Розведіть 2,0 мл досліджуваного розчину до 20,0 мл розчином А.

Розчин порівняння (b). Розчиніть 5 мг моксифлокацину для ідентифікації піку CRS (містить домішки А, В, С, D та Е) у розчині А та розведіть до 5,0 мл тим самим розчином.

Розчин порівняння (с). Розведіть 1,0 мл досліджуваного розчину (а) до 100,0 мл розчином А. Розведіть 1,0 мл цього розчину до 10,0 мл розчином А.

Колонка:

-розмір:  $l=0,25\text{м}$ ,  $d=4,6\text{.мм}$ ;

-нерухома фаза: блокований фенілсилил силікагел для хроматографії R (5 мкм);

- температура: 45 °С.

Рухома фаза: змішати 28 мл об'ємів метанолу Р і 72 об'єми 2 розчину, щомістить 0,5 г/л тетрабутиламоній гідросульфату Р, 1,0 г/л калію дигідрофосфату Р і 3,4 г/л фосфорної кислоти Р.

Швидкість потоку: 1,3 мл/хв.

Виявлення: спектрофотометр при 293 нм.

Інекція: 10 мкл досліджуваного розчину (а) і розчинів порівняння (b) і (с).

Час дії: у 2,5 рази більше часу утримування моксифлокацину.

Ідентифікація домішок: використовуйте хроматограму, що отримана з моксифлокацином для ідентифікації піку CRS та хроматограму, отриману з розчину порівняння (b), щоб ідентифікувати піки через домішки А, В, С, D та Е.

Відносне утримування відносно часу утримування (моксифлокацину = приблизно 14 хвилин): домішка А = приблизно 1,1; домішка В = приблизно 1,3; домішка С = приблизно 1,4; домішка D= близько 1,6; домішка Е= близько 1,7.

Придатність системи: контрольний розчин (b):

-роздільна здатність: мінімум 1,5 між піками моксифлокацину та домішки А;



-отримана хроматограма подібна до хроматограми, яка отримана з моксифлокацином для ідентифікації піку CRS.

Обмеження:

-поправочні коефіцієнти: для розрахунку вмісту помножте площі піків наступних домішок на відповідний поправочний коефіцієнт: домішка В=1,4; домішка Е=3,5;

- домішки А, В, С, D, Е: для кожної домішки не більше площі головного піку на хроматограмі, отриманій з розчином порівняння (с) (0,1 відсотка);

-невизначені домішки: для кожної домішки не більше площі основного піку на хроматограмі, отриманій з розчином порівняння (с) (0,10 відсотка);

-загальна: площа головного піку на хроматограмі, отриманій з розчином порівняння (с) не більше ніж у з рази (0,3 відсотка);

-межа неврахування: 0,5 площі головного піку на хроматограмі, отриманій з розчином порівняння (с) (0,05 відсотка).

Вода (2.5.12): не більше 4,5 % визначено на 0,200 г.

Сульфатна зола (2.4.14): не більше 0,1 %, визначена на 1,0 г у платиновому тиглі.

Аналіз.

Рідинна хроматографія (2.2.29), як описано в тесті для супровідних домішок з наступною модифікацією.

Інеція: досліджуваний розчин (б) і розчин (а). Розрахувати відсотковий вміст  $C_{21}H_{25}ClFN_3O_4$  із заявленого вмісту моксифлокацину гідрохлориду CRS.

## **Розділ 2. Експериментальна частина**

Робота була виконана: НМУ імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії ; КНУ імені Т.Г. Шевченка, кафедра фізичної та колоїдної хімії

### **2.1 Визначення показника «Розчинення»**

Показник «Розчинення» визначають відповідно до вимог ЄФ, методом 2.2.25, використовуючи прилад з кошиком. Абсорбційна

спектрофотометрія в ультрафіолетовій області (ЄФ, 2.2.25). За вимогами ЄФ показник розчинності має бути не менше 80 % (Q) за 15 хв.

Розчин порівняння. 15,0 мг моксифлоксацину гідрохлориду (СЗ) розчиняють у 20 мл середовища розчинення та доводять до об'єму 50,0 мл тим самим розчинником.

$$m_{01} = \frac{15,02 \text{ мг}}{15,03 \text{ мг}}$$

3,0 мл одержаного розчину доводять середовищем розчинення до об'єму 100,0 мл.

Випробування проводять відповідно до вимог ЄФ 2.9.3. Для проведення розчинення використовують прилад із лопаттю.

**Таблиця 2.1.1 Приготування розчину моксифлоксацину гідрохлориду**

Середовище розчинення :		0,1 М розчин хлористоводневої кислоти
Об'єм середовища розчинення		900 мл
Швидкість обертання лопаті		50 об/хв
Температура (37° ±0,5С)	Стакан №1	37,0
	Стакан №2	37,1
	Стакан №3	37,0
	Стакан №4	37,0
	Стакан №5	37,1
	Стакан №6	37,1
Час розчинення		15 хвилин

Випробовуваний розчин. В посудину для розчинення поміщають 1 таблетку. Через 15 хв відбирають 10 мл із центра посудини для розчинення і фільтрують через мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 2 мл фільтрату.

1,0 мл фільтрату доводять до об'єму 50,0 мл середовищем розчинення.

Компенсаційний розчин. Середовище розчинення.

Дані вимірювань оптичної густини випробуваного розчину в таблиці 2.1.2.

Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області. Середовище

розчинення : 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої

600 мл - Об'єм середовища розчинення

100 об/хв - Швидкість обертання лопаті

(37±0,5)°C -Температура (вимоги)

**Таблиця 2.1.2 Визначення оптичної густини випробуваного розчину**

Instrument Settings		Zero Report	
Instrument	Cary 60	Read	Abs (296.0 nm)
Instrument version no.	2.00	Zero	0.0838
Wavelength (nm)	296.0	<b>Analysis</b>	
Ordinate Mode	Abs	Collection time	28-1-1r-24 12:37:02
Ave Time (sec)	0.1000	Sample	F
Replicates	1	Dissol test 1-1	Readings
Sample averaging	OFF	test 1-2	0.9417
<b>Zero Report</b>		test 1-3	0.9415
Read	Abs (296.0 nm)	test 1-4	0.9416
Zero	0.0839	test 1-5	0.9412
<b>Analysis</b>		test 2-1	0.9419
Collection time	28- 1-1- 24 12:31:53	test 2-2	0.9415
Sample	F	test 2-3	0.9421
RSO 1-1		test 2-4	0.9425
RSO 1-2		test 2-5	0.9418
RSO 1-3		test 3-1	0.9466
RSO 1-4		test 3-2	0.9466
RSO 1-5		test 3-3	0.9467
RSO 2-1		test 3-4	0.9465
RSO 2-2		test 3-5	0.9468
RSO 2-3		test 4-1	0.9464
RSO 2-4		test 4-2	0.9466
RSO 2-5		test 4-3	0.9460
<b>Results Flags Legend</b>		test 4-4	0.9464
R = Repeat reading		test 4-5	0.9463
		test 5-1	0.9432
		test 5-2	0.9430
		test 5-3	0.9430
		test 5-4	0.9432
		test 5-5	0.9429

test 6-1	0.9425
test 6-2	0.9426
test 6-3	0.9427
test 6-4	0.9427
test 6-5	0.9430
<b>Results Flags Legend</b>	
R = Repeat reading	

Вимірюють оптичну густина (ЄФ 2.2.25) випробовуваного розчину та розчину порівняння проти компенсаційного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 296 нм. , у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Випробовування проводять використовуючи прилад з кошиком.

### 2.1.1 Обробка результатів визначення показника «Розчинення»

Кількість моксифлоксацину ( $X_1$ ), що перейшов у розчин з однієї таблетки, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{A_1 \times m_0 \times 3 \times P \times 900 \times 50 \times 100 \times 0,9167}{A_0 \times 50 \times 100 \times 100 \times a \times 1}$$

$$= \frac{A_1 \times m_0 \times P \times 27 \times 0,9167}{A_0 \times a}$$

де,

$A_1$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_0$ – оптична густина розчину порівняння;

$m_0$ – маса наважки моксифлоксацину гідрохлориду, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$a$ – вміст моксифлоксацину, зазначений у розділі «Склад», в міліграмах;

$P$  –вміст основної речовини в моксифлоксацині гідрохлориді, взятому для приготування розчину порівняння, у відсотках;

0,9167 –коефіцієнт перерахунку моксифлоксацину гідрохлориду на моксифлоксацин.

#### Таблиця 2.1.1 Визначення показника «Розчинення»

a=	400	мг
P=	96,1	%

№ визн.	Маса наважки СЗ моксифл окацину гідрохло риду ( $m_{01}$ ), мг	Оптична густина розчину СЗ моксифл окацину гідрохлор иду ( $A_{01}$ )	Оптична густина випробуваного розчину ( $A_1$ )						
			1	2	3	4	5	6	
1	15,02	0,9235	0,941 7	0,94 19	0,94 66	0,94 64	0,94 32	0,94 25	
2		0,9232	0,941 5	0,94 15	0,94 66	0,94 66	0,94 30	0,94 26	
3		0,9236	0,941 0	0,94 21	0,94 67	0,94 60	0,94 30	0,94 27	
4		0,9236	0,941 6	0,94 25	0,94 65	0,94 64	0,94 32	0,94 27	
5		0,9237	0,941 2	0,94 18	0,94 68	0,94 63	0,94 29	0,94 30	
			Середнє значення оптичної густини						
			0,9435	0,941 4	0,94 20	0,94 66	0,94 63	0,94 31	0,94 27
			Кількість мокси́флокса́цину гідрохлориду (X), що перейшла в розчин із таблетки, у відсотках від номінального вмісту						
			91,05	91,1 0	91,5 5	91,5 2	91,2 1	91,1 7	

№ визн.	Маса наважки СЗ моксифл окацину гідрохло риду (m <sub>02</sub> ), мг	Оптична густина розчину СЗ амброксо лу гідрохлор иду (A <sub>02</sub> )	Оптична густина випробуваного розчину (A <sub>1</sub> )						
			1	2	3	4	5	6	
1	15,03	0,9236	0,941 7	0,94 19	0,94 66	0,94 64	0,94 32	0,94 25	
2		0,9234	0,941 5	0,94 15	0,94 66	0,94 66	0,94 30	0,94 26	
3		0,9236	0,941 0	0,94 21	0,94 67	0,94 60	0,94 30	0,94 27	
4		0,9233	0,941 6	0,94 25	0,94 65	0,94 64	0,94 32	0,94 27	
5		0,9233	0,941 2	0,94 18	0,94 68	0,94 63	0,94 29	0,94 30	
			Середнє значення оптичної густини						
			0,9435	0,941 4	0,94 20	0,94 66	0,94 63	0,94 31	0,94 27
			Кількість моксифлоксацину гідрохлориду (X), що перейшла в розчин із таблетки, у відсотках від номінального вмісту						
			91,12	91,17	91,62	91,59	91,28	91,24	
			Середнє значення кількості моксифлоксацину гідрохлориду (X), що						

перейшла в розчин із таблетки, у відсотках від номінального вмісту					
91,09	91,1	91,5	91,5	91,2	91,2
	4	9	6	5	1

За результатами визначення можна зробити висновок, даний зразок за показником "Розчинення" відповідає вимогам ЄФ.

## 2.2 Кількісне визначення моксифлоксацину

Визначаємо кількісний вміст моксифлоксацину ( $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ ) в досліджуваних таблетках. За вимогами, вміст моксифлоксацину в досліджуваних таблетках має бути від 380мг до 420мг, у перерахунку на середню масу таблетки.

Рідинна хроматографія (ЄФ, 2.2.29) в умовах, описаних у розділі «Супровідні домішки».

Розчинник. 0,50 г тетрабутиламонію гідросульфату Р та 1,0 г калію дигідрофосфату Р розчиняють у 500мл води для хроматографії Р, додають 2,0мл фосфорної кислоти Р і 0,050г натрію сульфату безводного Р, перемішують та доводять водою для хроматографії Р до об'єму 1000,0мл.

$m$  тетрабутиламонію гідросульфату Р = 1,0008 г

$m$  калію дигідрофосфату Р = 2,0014 г

$V$  фосфорної кислоти Р = 4,0 мл

$m$  натрію сульфату безводного Р = 0,1002 г

$V$  розчину = 2000, 0 мл

Випробовуваний розчин (а). До 350,0мг порошку 20 розтертих таблеток додають 150мл розчинника, витримують в ультразвуковій бані протягом 15хв, охолоджують, доводять до об'єму 200,0мл тим самим розчинником. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр із розміром пор 0,45мкм.

$m_1 = \underline{\quad 351,2 \text{ мг} \quad}$

$$m_2 = \frac{353,3 \text{ мг}}{100}$$

Випробовуваний розчин (b). 1,0мл випробовуваного розчину (a) доводять розчинником до об'єму 10,0мл.

Розчин порівняння (b). 10,0мг моксифлоксацину гідрохлориду (СЗ) розчиняють у розчиннику та доводять до об'єму 100,0 мл тим самим розчинником.

$$m_{01} = 10,1 \text{ мг}$$

$$m_{01} = 10,0 \text{ мг}$$

### 2.2.1 Обробка результатів кількісного визначення моксифлоксацину

Вміст моксифлоксацину ( $X_2$ ), в міліграмах, в одній таблетці, розраховують за формулою:

$$X_2 = \frac{S \times m_0 \times P \times 0,9167 \times 200 \times 10 \times b}{S_0 \times 100 \times 100 \times m \times 1} = \frac{S \times m_0 \times P \times 0,9167 \times b}{S_0 \times m \times 5}$$

де,

$S$  – середнє значення площ піків моксифлоксацину, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину (b);

$S_0$  – середнє значення площ піків моксифлоксацину, обчислене з хроматограм розчину порівняння (b);

$m_0$  – маса наважки моксифлоксацину гідрохлориду, взята для приготування розчину порівняння (b), мг;

$m$  – маса наважки порошку розтертих таблеток, взята для приготування випробовуваного розчину (a), мг;

$b$  – середня маса таблетки, в міліграмах;

$P$  – вміст основної речовини в моксифлоксацині гідрохлориді, взятому для приготування розчину порівняння (b), %.

0,9167 - коефіцієнт перерахунку моксифлоксацину гідрохлориду на моксифлоксацин.

### Таблиця 2.2.1 Визначення вмісту моксифлоксацину гідрохлориду



P= 96,1 %  
 b= 700,9 мг

<i>СЗ</i> <i>моксифлоксацину</i> <i>гідрохлориду</i>		Препарат	
Наважка, мг			
$m_{01}$	$m_1$	$m_2$	
10,1	351,2	350,3	
Площа піку			
№ визн.	$S_0$	$S_1$	$S_1$
1	88,048	98,080	96,367
2	86,394	98,101	96,523
3	86,334	98,166	
Середня площа піку			
	86,925	98,116	96,445
Вміст моксифлоксацину гідрохлориду ( $X_3$ ) в 1 таблетці, мг			
		400,87	395,05

RSD, % 1,12 0,05 0,11

<i>СЗ</i> <i>моксифлоксацину</i> <i>гідрохлориду</i>		Препарат	
Наважка, мг			
$m_{02}$	$m_1$	$m_2$	
10,0	351,2	350,3	

		Площа піку	
№ визн.	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>
1	84,924	98,080	96,367
2	83,382	98,101	96,523
3	82,158	98,166	
		Середня площа піку	
	83,488	98,116	96,445
		Вміст моксифлоксацину гідрохлориду (X <sub>3</sub> ) в 1 таблетці, мг	
RSD, %	1,66	413,24	407,24
Вміст моксифлоксацину гідрохлориду (X <sub>3</sub> ) в 1 таблетці, мг		404,1	

Отже, можна зробити висновок, що даний зразок за показником "Кількісне визначення моксифлоксацину (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)" відповідає вимогам.

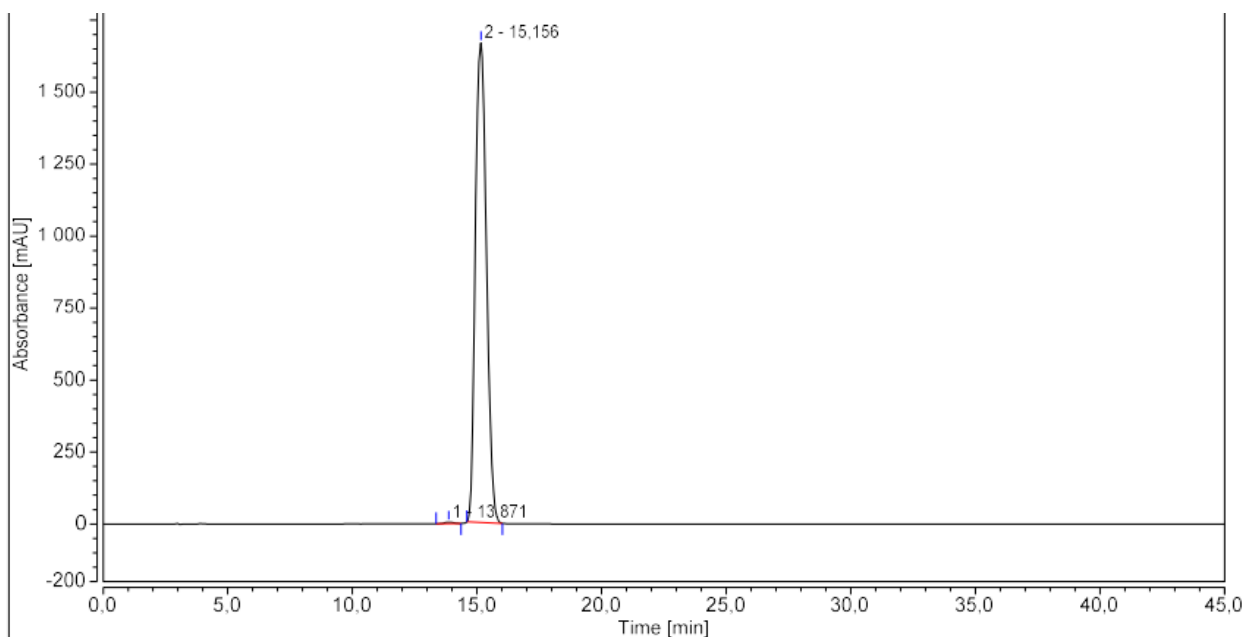
### 2.3 Ідентифікація моксифлоксацину гідрохлориду

Випробування проводять відповідно до ЄФ, 2.2.29. На хроматограмі випробовуваного розчину (b), одержаній під час випробування «Кількісне визначення» час утримування піка моксифлоксацину має відповідати часу утримування відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння (b)

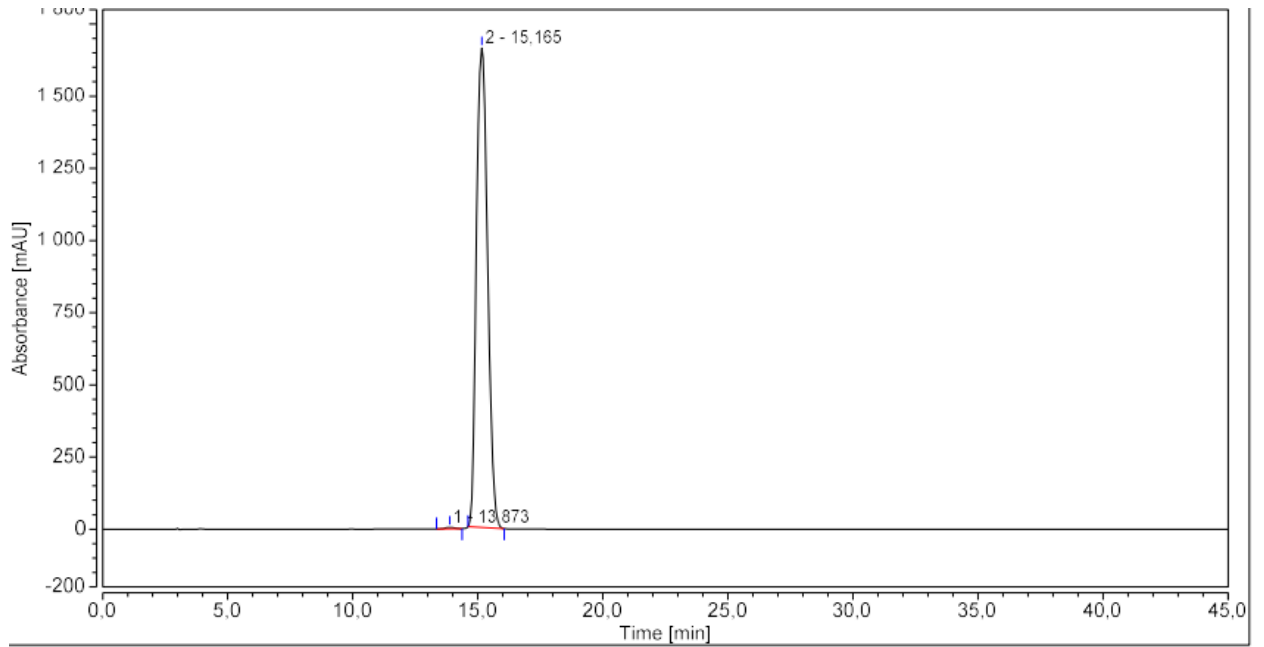
Умови хроматографування:

Хроматограф	UltiMate 3000 (Dionex Thermo Scientific),
рідинний	
обладнаний	VWD-3100
детектором	
Колонка тип	Acclaim TM Phenyl-1

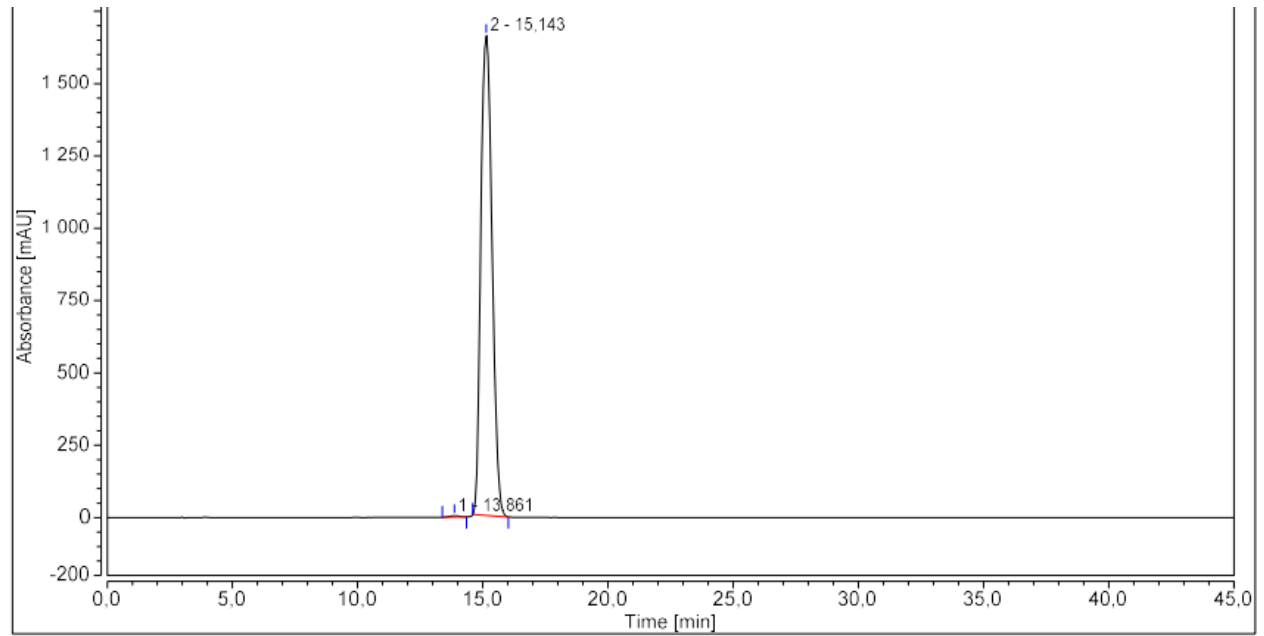
довжина	250 мм
діаметр	4,6мм
розмір часток	5,0 мкм
Температура	45 °С
колонки	
Довжина хвилі	293 нм
Швидкість потоку	1 мл/хв
Об'єм	10 мкл
інжектування	
Рухома фаза	метанол Р – фосфатний буферний розчин, що містить 13,6 г/л калій гідрогенфосфату Р, 13,6 г/л калій дигідрогенфосфату Р, фосфорної кислоти Р для коригування рН до 2.5 (50:50). V метанол Р =1500,0 мл V буферного розчину з рН 2,5 =1500,0 мл



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Resolution (EP)	Plates (EP)
1		13,871	1,975	4,559	0,23	1,65	5963
2		15,156	862,573	1665,406	99,77	n.a.	5151
<b>Total:</b>			<b>864,547</b>	<b>1669,965</b>	<b>100,00</b>	<b>1,65</b>	

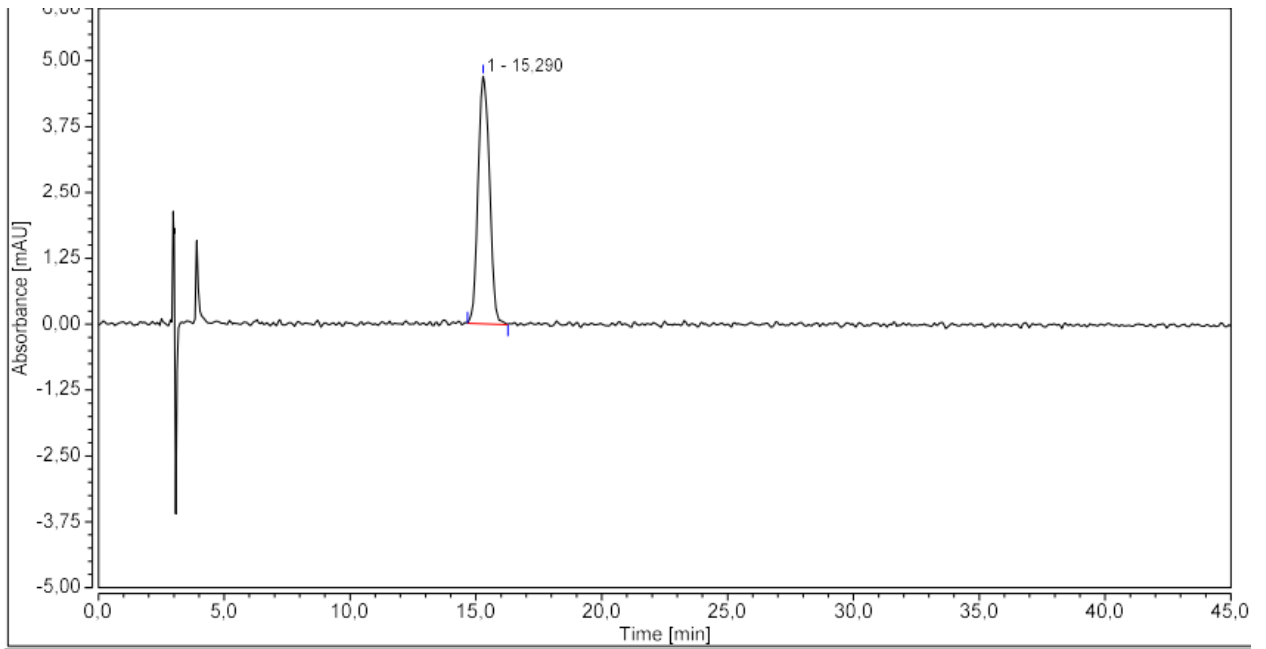


Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Resolution (EP)	Plates (EP)
1		13,873	1,962	4,471	0,23	1,64	5801
2		15,165	864,612	1660,383	99,77	n.a.	5084
<b>Total:</b>			<b>866,574</b>	<b>1664,854</b>	<b>100,00</b>	<b>1,64</b>	

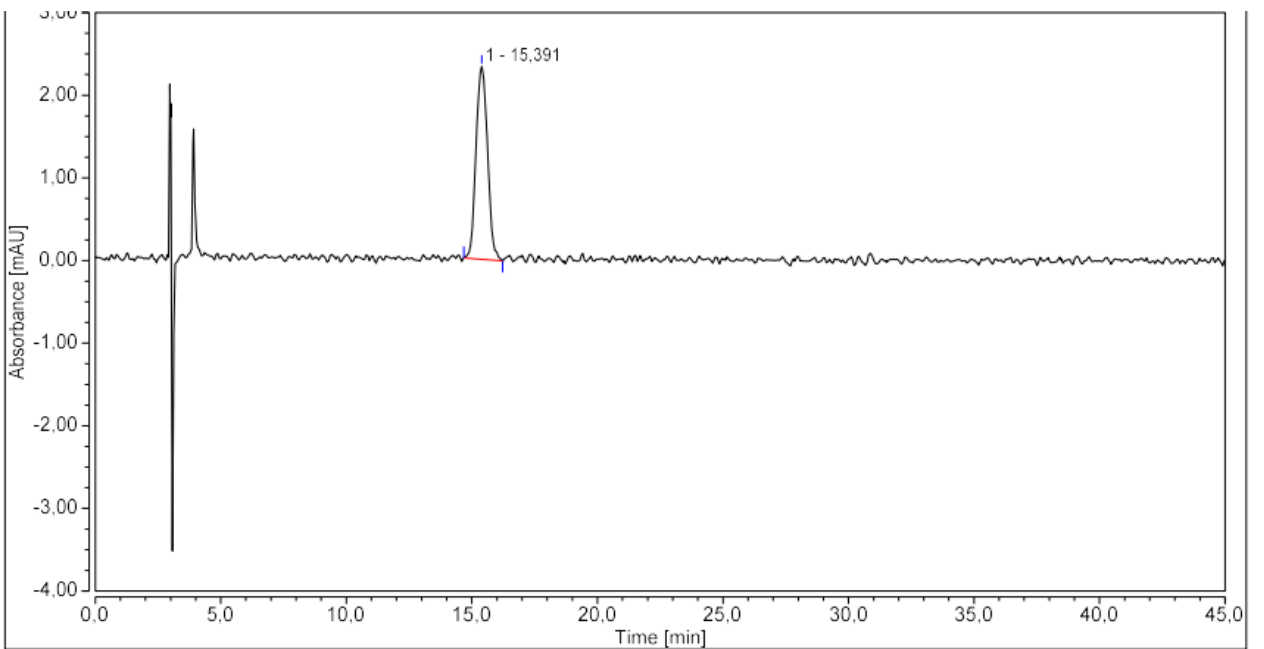


Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Resolution (EP)	Plates (EP)
1		13,861	1,995	4,513	0,23	1,62	5687
2		15,143	867,085	1658,676	99,77	n.a.	5037
<b>Total:</b>			<b>869,080</b>	<b>1663,189</b>	<b>100,00</b>	<b>1,62</b>	

Рис. 2.3.1 Хроматограми розчину с



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Resolution (EP)	Plates (EP)
1		15,290	2,475	4,700	100,00	n.a.	5002
<b>Total:</b>			<b>2,475</b>	<b>4,700</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>	



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Resolution (EP)	Plates (EP)
1		15,391	1,241	2,335	100,00	n.a.	4988

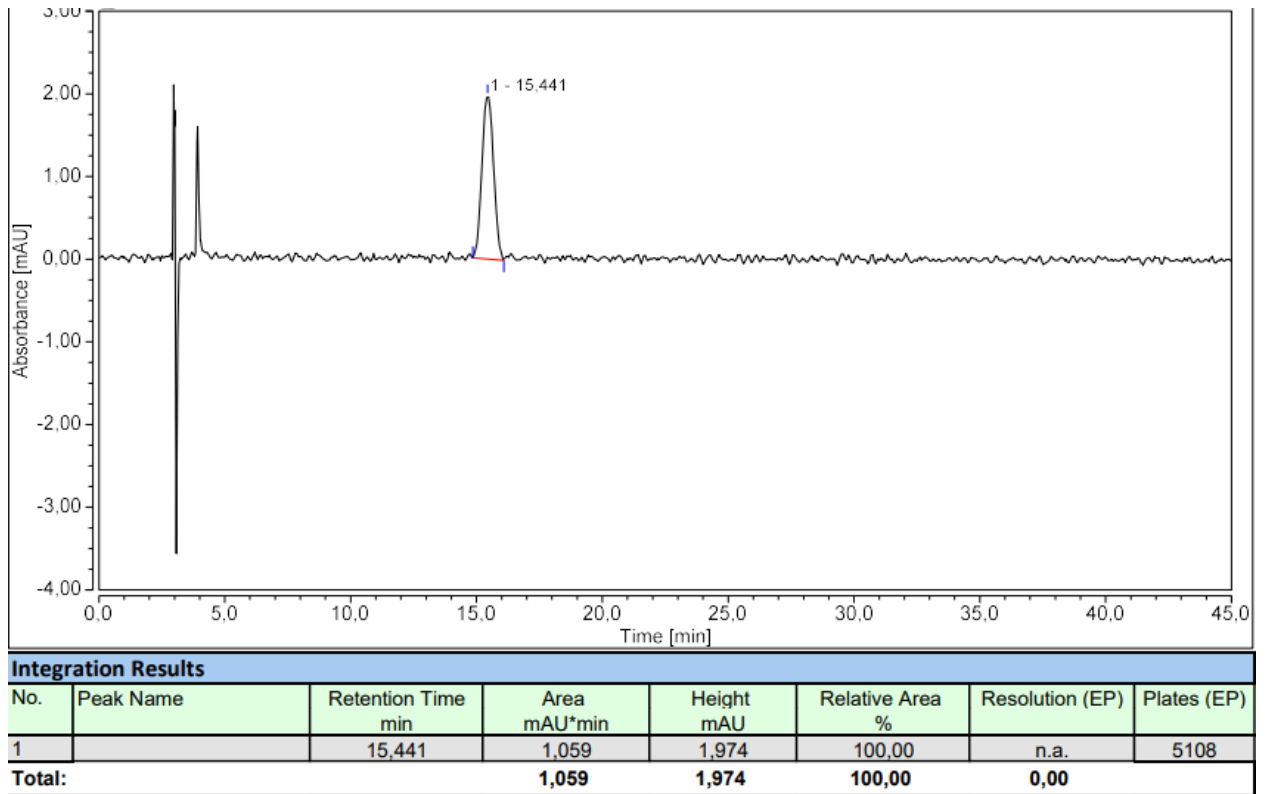
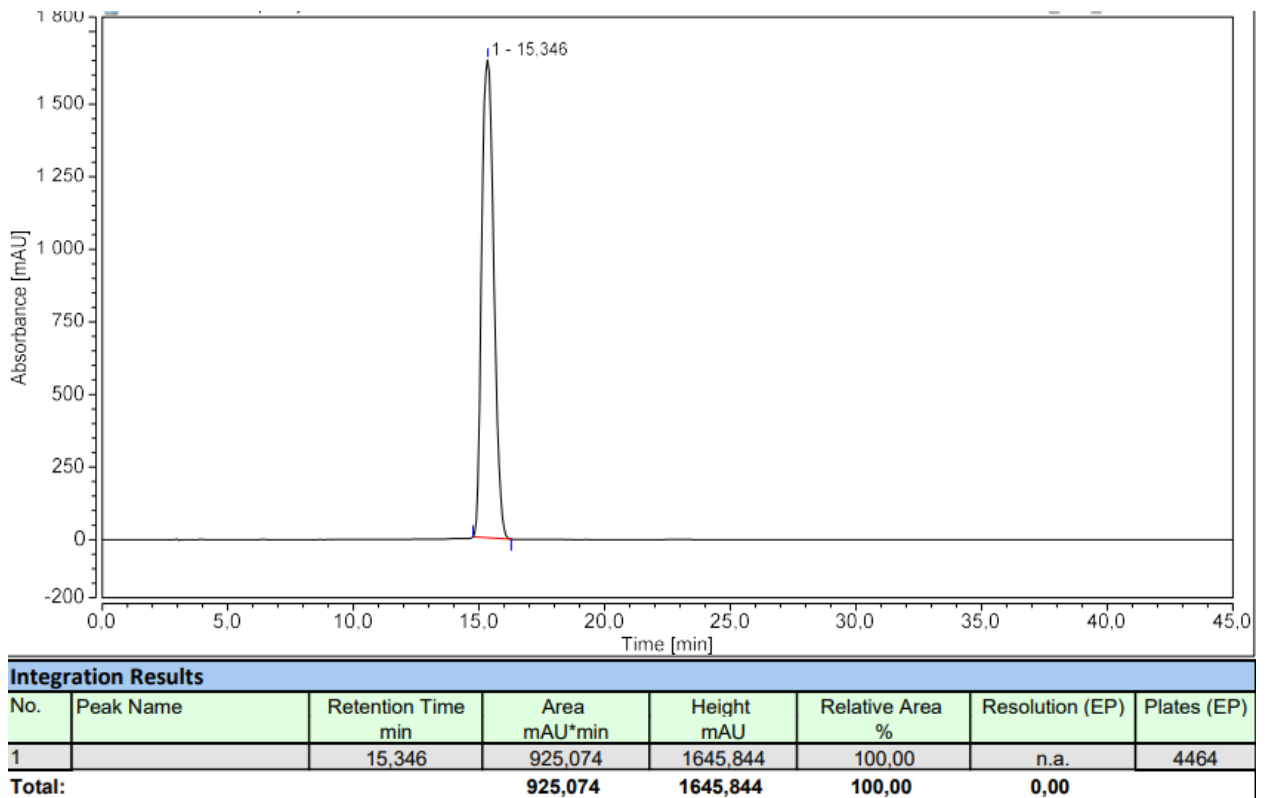
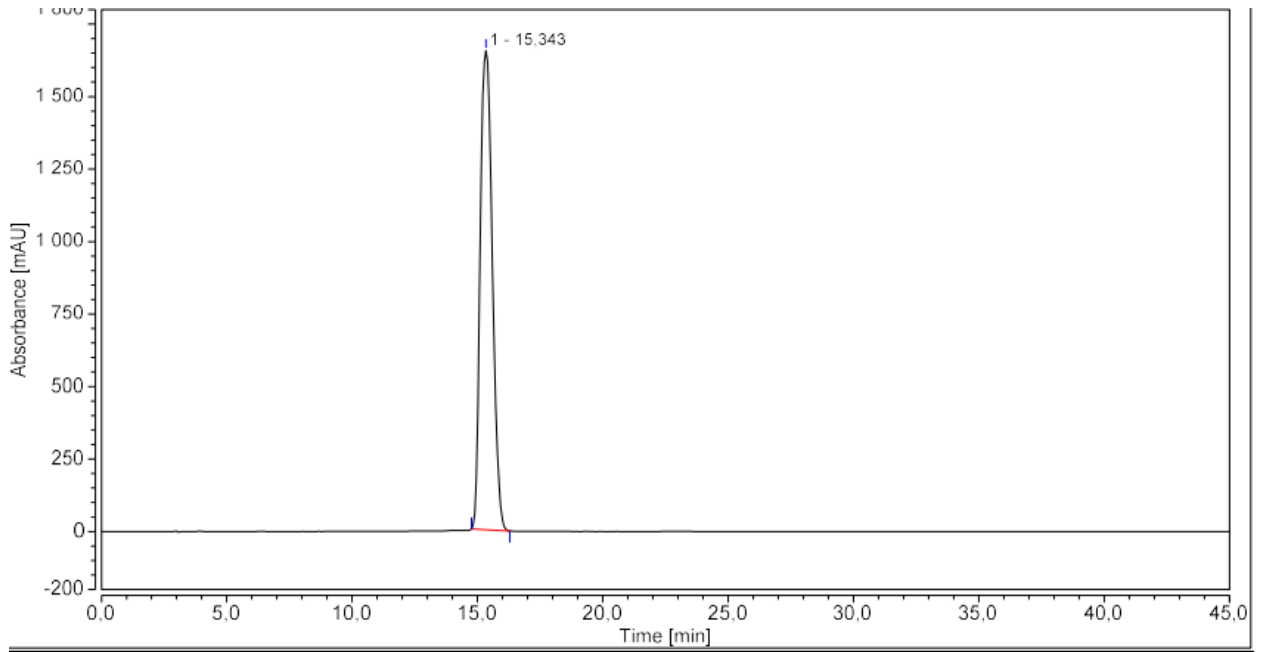
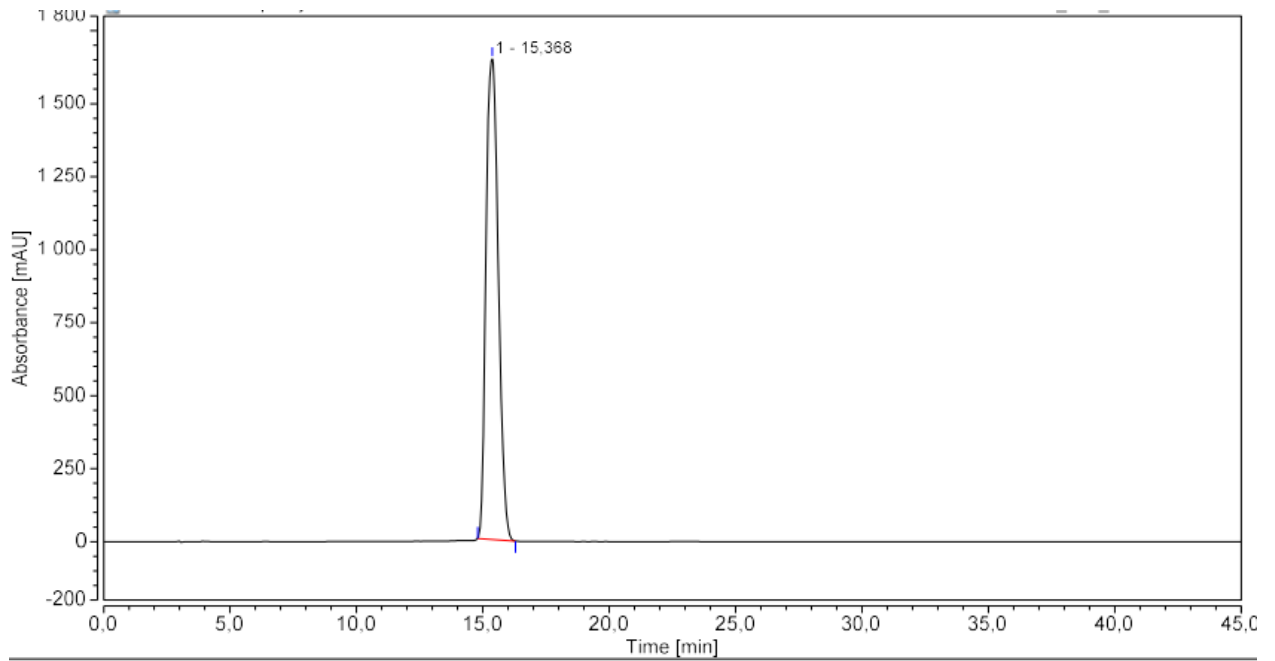


Рис. 2.3.2 Хроматограми розчину а





Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Resolution (EP)	Plates (EP)
1		15,343	927,400	1652,394	100,00	n.a.	4505
<b>Total:</b>			<b>927,400</b>	<b>1652,394</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>	



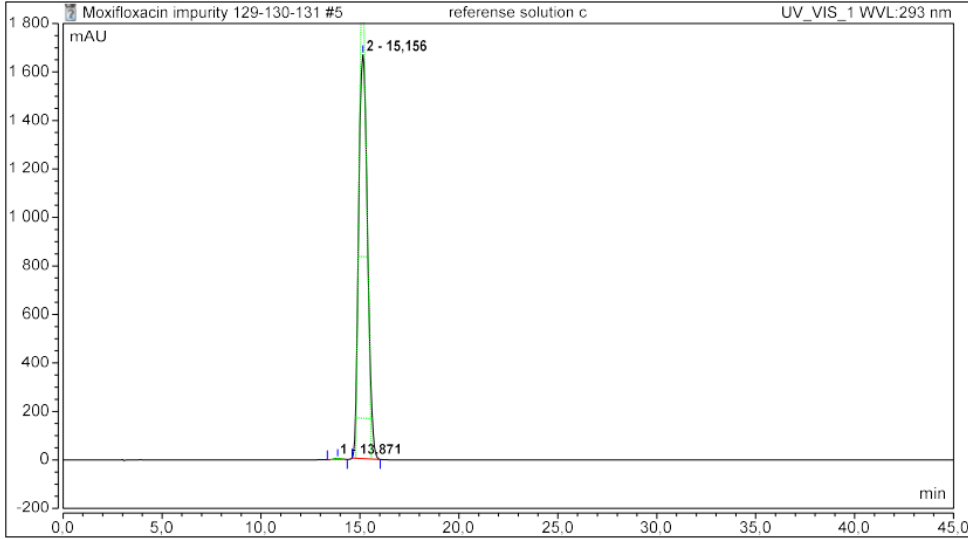
Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Resolution (EP)	Plates (EP)
1		15,368	930,886	1646,227	100,00	n.a.	4420
<b>Total:</b>			<b>930,886</b>	<b>1646,227</b>	<b>100,00</b>	<b>0,00</b>	

Рис. 2.3.3 Хроматограми випробовуваного розчину

**Peak Analysis**

Injection Details		
Injection Name:	reference solution c	Run Time (min): 45,00
Vial Number:	RA1	Injection Volume: 10,00
Injection Type:	Unknown	Channel: UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength: 293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth: n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor: 1,0000
Injection Date/Time:	27.10.24 14:14	Sample Weight: 1,0000

**Chromatogram**

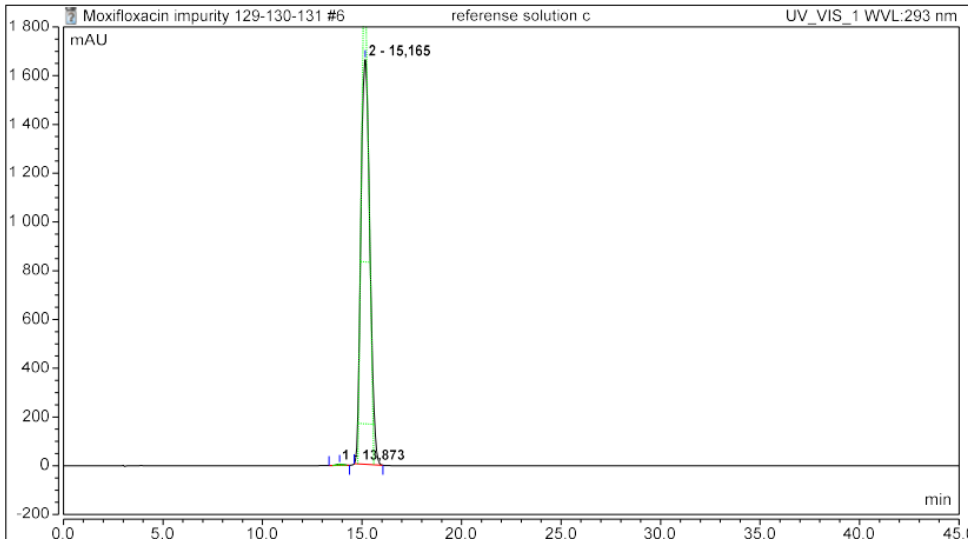


Peak Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Width (50%) min	Type	Resolution (EP)	Asymmetry (EP)	Plates (EP)
1		13,871	0,423	BMB	1,65	1,00	5963
2		15,156	0,497	BMB	n.a.	1,14	5151

**Peak Analysis**

Injection Details		
Injection Name:	reference solution c	Run Time (min): 45,00
Vial Number:	RA1	Injection Volume: 10,00
Injection Type:	Unknown	Channel: UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength: 293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth: n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor: 1,0000
Injection Date/Time:	27.10.24 15:00	Sample Weight: 1,0000

**Chromatogram**



Peak Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Width (50%) min	Type	Resolution (EP)	Asymmetry (EP)	Plates (EP)
1		13,873	0,429	BMB	1,64	1,04	5801
2		15,165	0,501	BMB	n.a.	1,15	5084



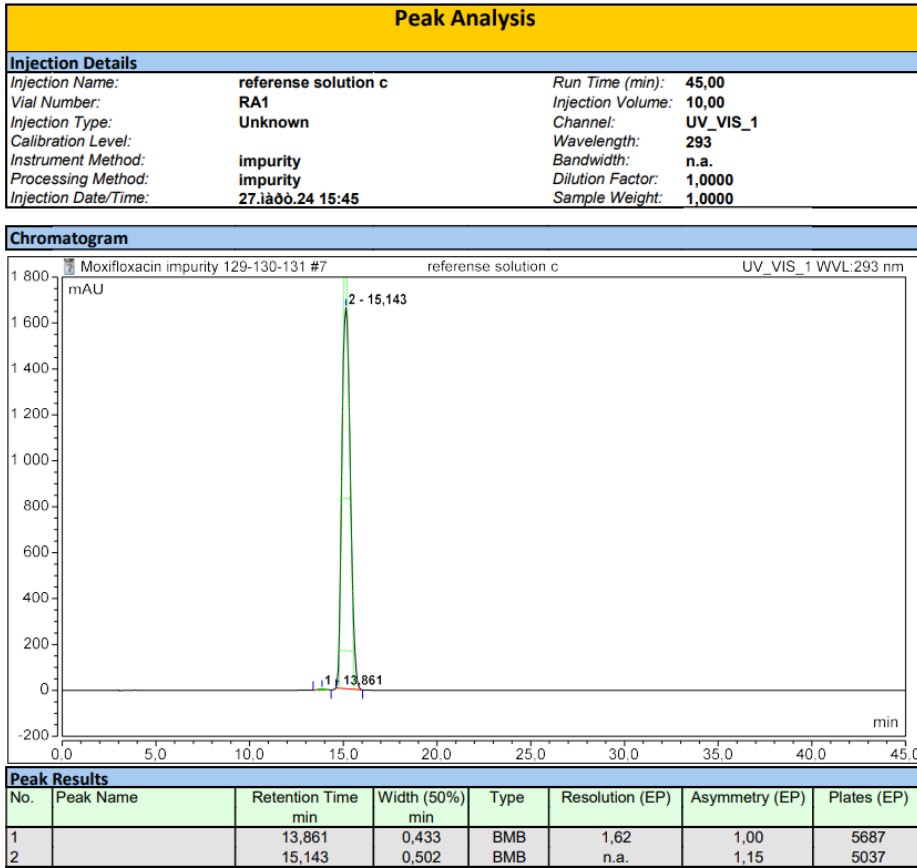
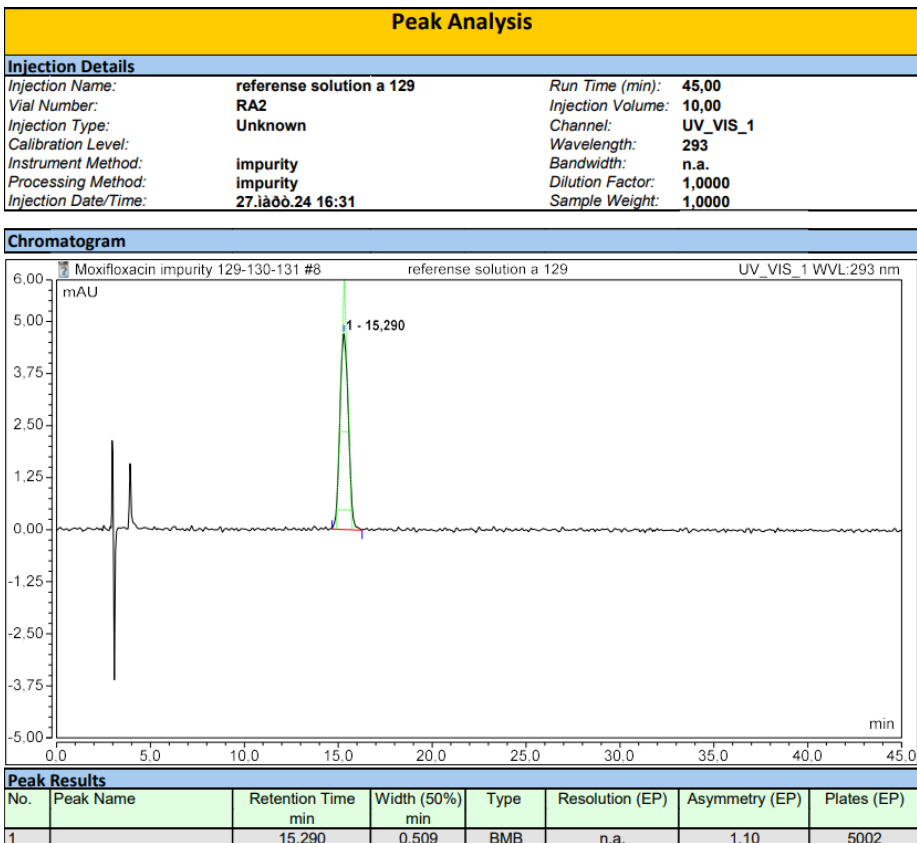
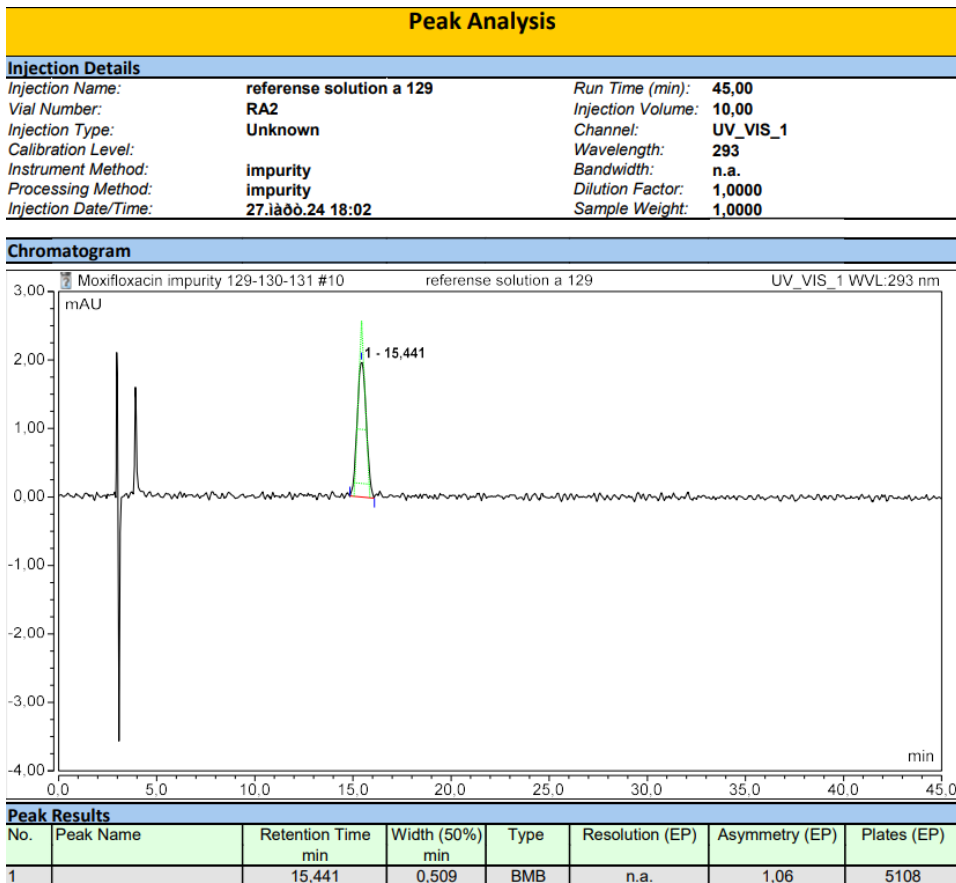
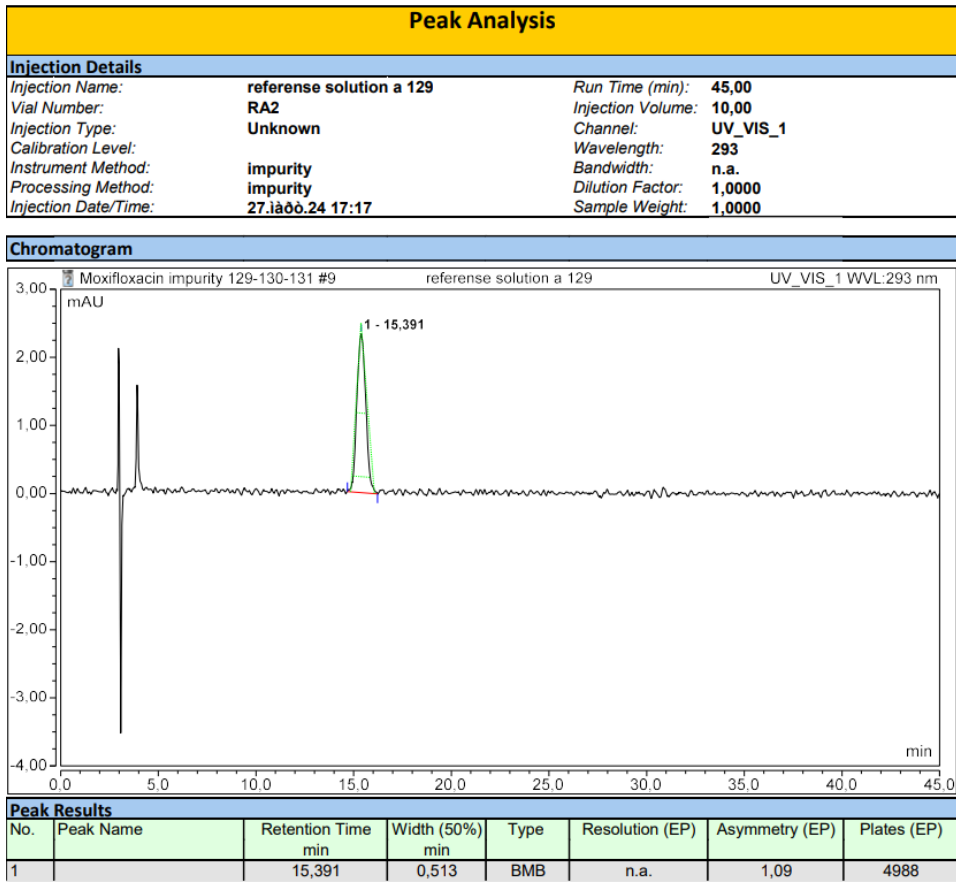


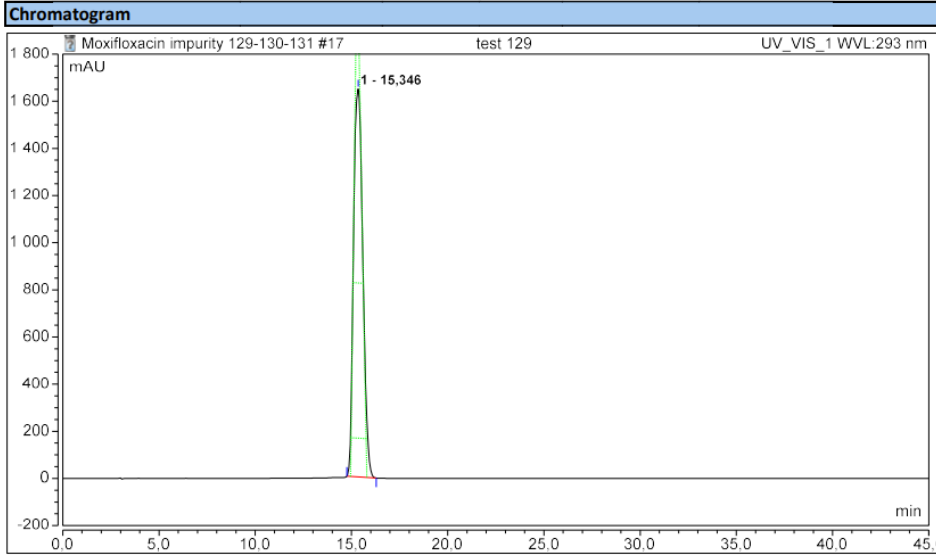
Рис. 2.3.4 Аналіз піку на хроматограмі розчину с





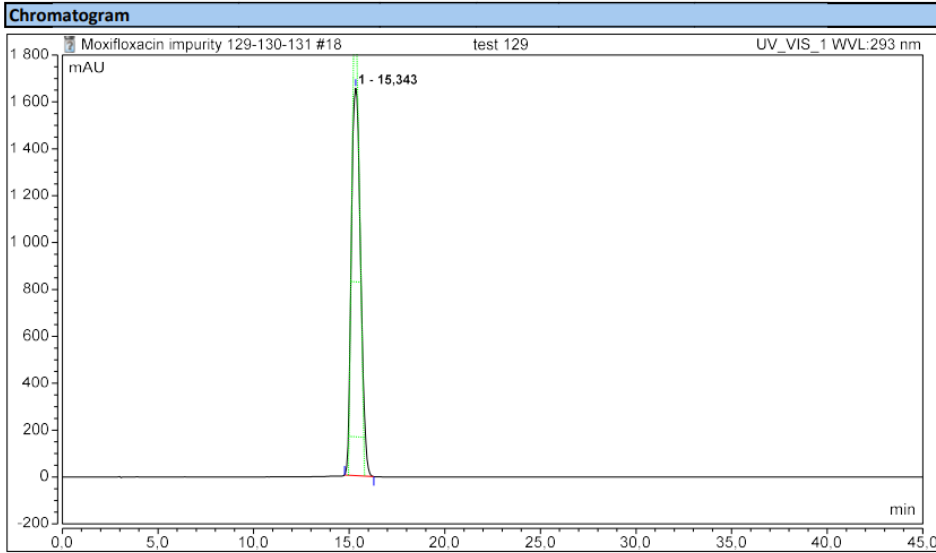
**Рис. 2.3.5** Аналіз піку на хроматограмі розчину а

Peak Analysis			
<b>Injection Details</b>			
Injection Name:	test 129	Run Time (min):	45,00
Vial Number:	RA5	Injection Volume:	10,00
Injection Type:	Unknown	Channel:	UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength:	293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth:	n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor:	1,0000
Injection Date/Time:	27.10.24 23:22	Sample Weight:	1,0000

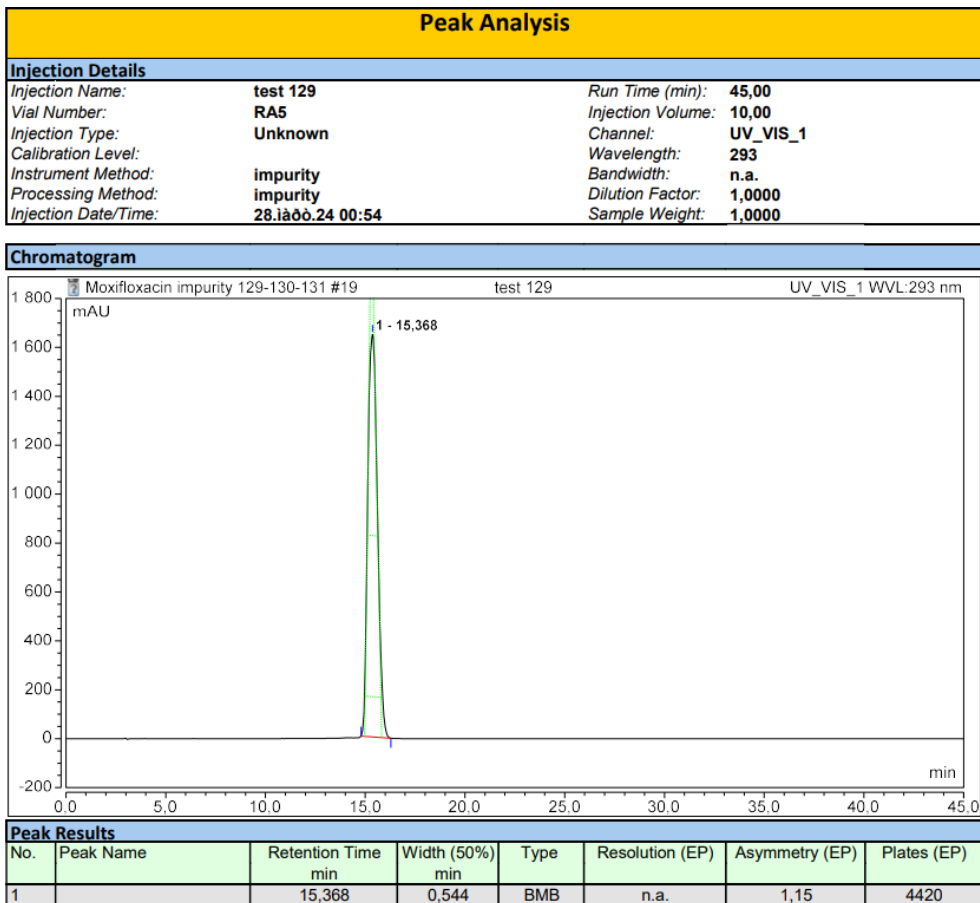


Peak Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Width (50%) min	Type	Resolution (EP)	Asymmetry (EP)	Plates (EP)
1		15,346	0,541	BMB	n.a.	1,15	4464

Peak Analysis			
<b>Injection Details</b>			
Injection Name:	test 129	Run Time (min):	45,00
Vial Number:	RA5	Injection Volume:	10,00
Injection Type:	Unknown	Channel:	UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength:	293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth:	n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor:	1,0000
Injection Date/Time:	28.10.24 00:08	Sample Weight:	1,0000



Peak Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Width (50%) min	Type	Resolution (EP)	Asymmetry (EP)	Plates (EP)
1		15,343	0,538	BMB	n.a.	1,17	4505



**Рис. 2.3.6** Аналіз піку на хроматограмі випробовуваного розчину

За даними хроматографічного аналізу зроблено розрахунки:

**Таблиця 2.3** Ідентифікація моксифлоксацину гідрохлориду

	Час утримування піку кислоти моксифлоксацину гідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння (b)	Час утримування піку кислоти моксифлоксацину гідрохлориду на хроматограмі випробовуваного розчину (b)	
1	15,573	15,353	15,291
2	15,586	15,325	15,283

3	15,596	15,325	
Середнє значення часу утримування піку моксифлоксацину гідрохлориду			
	15,585	15,334	15,287

RSD, % 0,07

Відносний час утримування 0,98 0,98

Точність, з якою час утримування піку  
кислоти моксифлоксацину гідрохлориду на  
хроматограмі випробуваного розчину  
відповідає часу утримування піку  
моксифлоксацину гідрохлориду на  
хроматограмі стандартного розчину

-1,61 -1,91

	Час утримування піку кислоти моксифлоксацину гідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння (b)	Час утримування піку кислоти моксифлоксацину гідрохлориду на хроматограмі випробуваного розчину (b)	
1	15,556	15,353	15,291
2	15,491	15,325	15,283
3	15,380	15,325	
Середнє значення часу утримування піку моксифлоксацину гідрохлориду			
	15,476	15,334	15,287

RSD, % 0,58

Відносний час утримування 0,99 0,99

Точність, з якою час утримування піку моксифлоксацину гідрохлориду на хроматограмі випробуваного розчину	-0,92	-1,22
відповідає часу утримування піку моксифлоксацину гідрохлориду на хроматограмі стандартного розчину		

Якщо *RSD* 1–5% відтворюваність результатів вимірювання вважається хорошою. Отже, можна зробити висновок, що даний зразок за показником "Ідентифікація" відповідає вимогам.

#### 2.4 Супровідні домішки

Випробування проводять у відповідності до вимог ЄФ, 2.2.29. Сума домішок має бути не більше 0,1 %, та будь яка домішка має бути не більше 0,1 %.

Випробування проводять у захищеному від світла місці.  
Розчинник. 0,50г тетрабутиламонію гідросульфату Р та 1,0г калію дигідрофосфату Р розчиняють у 500мл води для хроматографії Р, додають 2,0мл фосфорної кислоти Р і 0,050г натрію сульфату безводного Р, перемішують та доводять водою для хроматографії Р до об'єму 1000,0мл.

$m$  тетрабутиламонію гідросульфату Р = 1,0008 г

$m$  калію дигідрофосфату Р = 2,0014 г

$V$  фосфорної кислоти Р = 4,0 мл

$m$  натрію сульфату безводного Р = 0,1002 г

$V$  розчину = 2000, 0 мл

Випробовуваний розчин (а). До 350,0мг порошку 20 розтертих таблеток додають 150мл розчинника, витримують в ультразвуковій бані протягом 15хв., охолоджують, доводять до об'єму 200,мл тим самим розчинником. Одержаний розчин фільтрують крізь мембранний фільтр із розміром пор 0,45мкм.

$m$  = 350,10 мг

Розчин порівняння (b). 1,0мл випробовуваного розчину (а) доводять розчинником до об'єму 100,0мл.

1,0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 10,0мл.

Розчин порівняння (с). 2мг моксифлоксацину для ідентифікації піків В (містить домішку F) (EPCRS) розчиняють у 2мл розчинника.

m моксифлоксацину для ідентифікації піків В (містить домішку F) =2,08 мг

Приготування розчину\_0,5г/л тетрабутиламонію гідросульфату Р, 1,0г/л калію дигідрофосфату Р, 3,4г/л фосфорної кислоти Р

m тетрабутиламонію гідросульфату Р =1,0010 г

m калію дигідрофосфату Р =2,0025 г

V фосфорної кислоти Р =4,0 мл

V розчину =2000,0 мл

m тетрабутиламонію гідросульфату Р =0,5006 г

m калію дигідрофосфату Р =1,0008 г

V фосфорної кислоти Р = 2,0 мл

V розчину =1000,0 мл

метанол Р – фосфатний буферний розчин, що містить 13,6 г/л калій гідрогенфосфату Р, 13,6 г/л калій дигідрогенфосфату Р, фосфорної кислоти Р для коригування рН до 2.5 (50:50).

V метанол Р =1500,0 мл

V буферного розчину з рН 2,5 =1500,0 мл

Процедура. Хроматографують на рідинному хроматографі в наступних умовах:

Хроматограф	UltiMate 3000 (Dionex
рідинний	Thermo Scientific)
обладнаний	VWD-3100
детектором	
Колонка тип	Acclaim™ Phenyl-1
довжина	250 мм
діаметр	4.6 мм
розмір часток	5,0 мкм

Температура колонки	45 °С
Довжина хвилі	293 нм
Швидкість потoku	1,0 мл/хв.
Об'єм ін'єктування	10 мкл

Загальний час хроматографування: 45хв.

Відносне утримування до піка моксифлоксаціну (розчин порівняння (с)):  
домішка F – близько 0,9.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (с):

- ступінь розділення: не менше 1,5 між піком домішки F та піком моксифлоксаціну.

Нормування (на момент випуску):

- будь-яка домішка: площа піка окремої домішки не має перевищувати площу основного піка моксифлоксаціну на хроматограмі розчину порівняння (а) (0,1 %);

- сума домішок: сума площ піків домішок не має перевищувати площу основного піка моксифлоксаціну на хроматограмі розчину порівняння (а) (0,1 %).

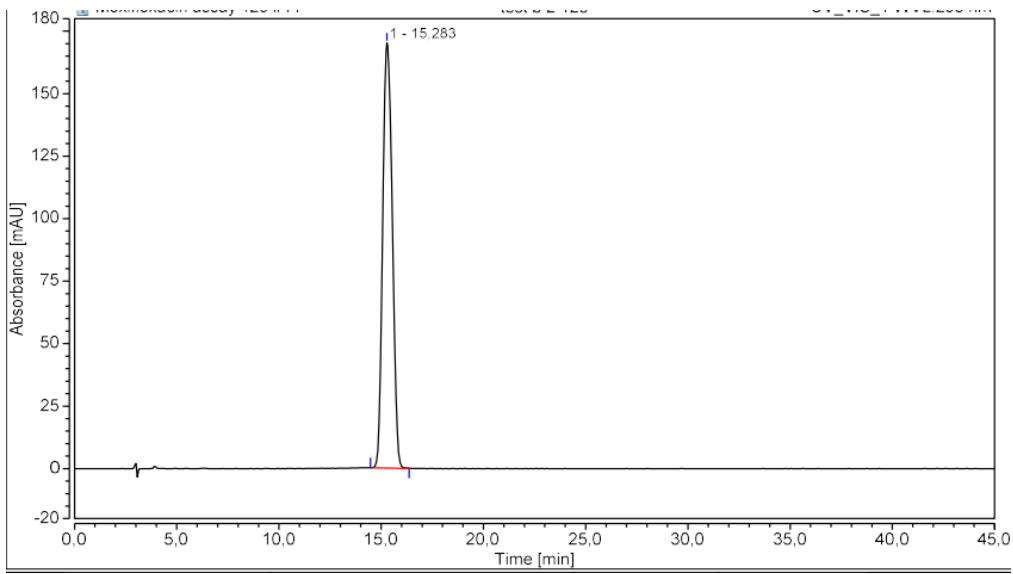
Не враховують: піки, площа яких менше, ніж 0,5 площі основного піка моксифлоксаціну на хроматограмі розчину порівняння (а) (0,05 %).

**Таблиця 2.4 Визначення показника "Супровідні домішки"**

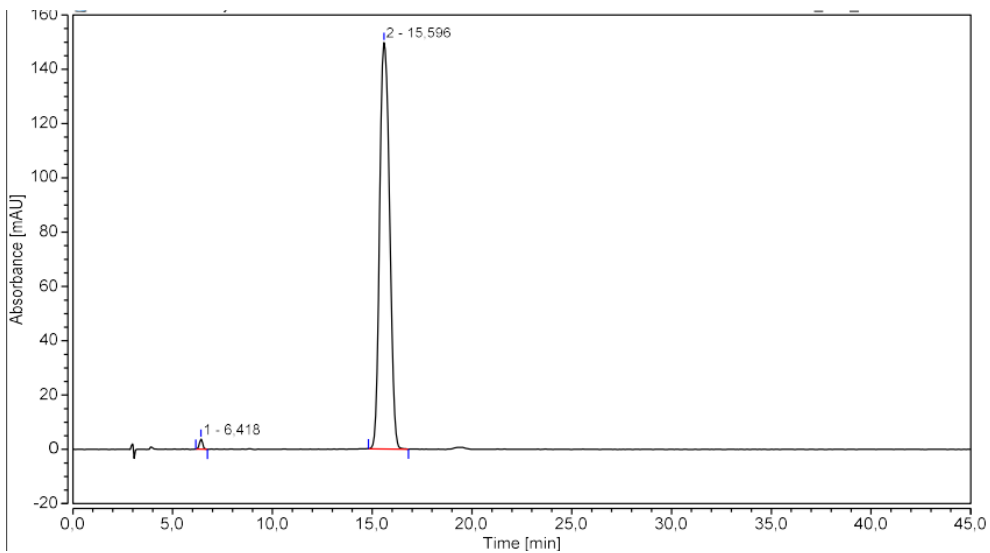
№ визн.	Значення площі піку моксифлоксаціну гідрохлориду з хроматограми розчину порівняння а
1	1,241
2	1,241
3	1,059



	Середнє значення площ піків
	1,150
0,5 площі піка моксифлоксацину гідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння а	0,575



**Рис. 2.4.1** Хроматограма випробовуваного розчину



**Рис. 2.4.2** Хроматограма розчину порівняння б

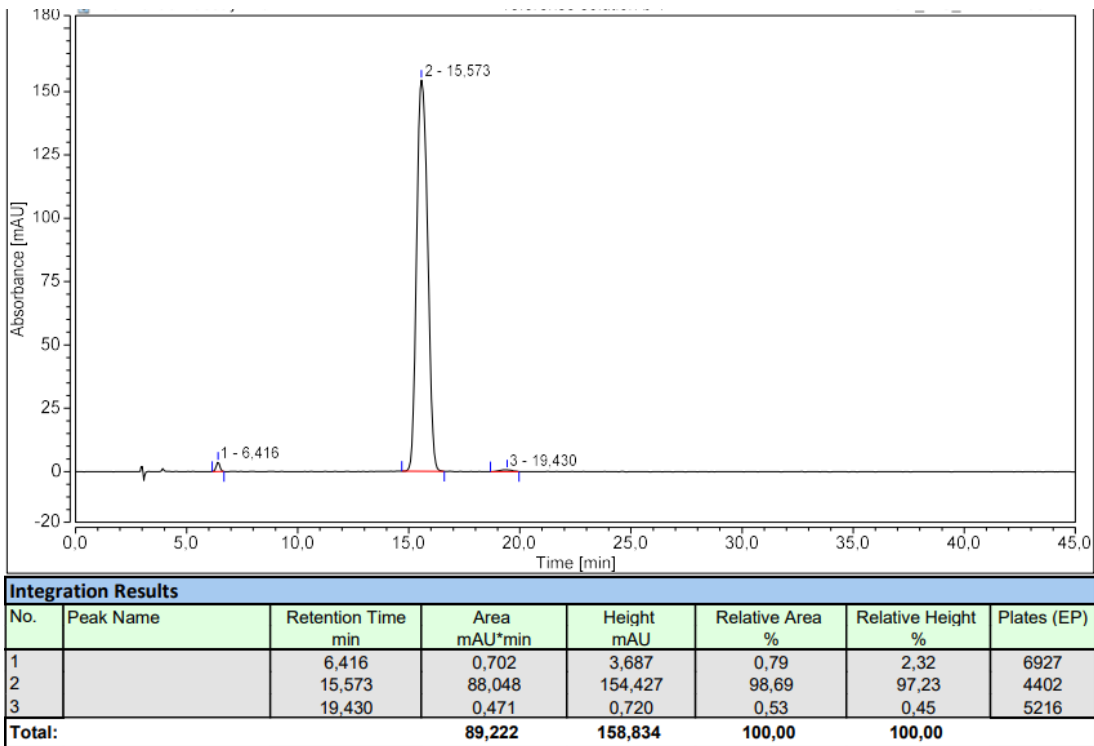


Рис. 2.4.3 Хроматограма розчину порівняння b

Таблиця 2.4. Висновок

### Summary

No.	Injection Name	Ret.Time min UV_VIS_1 [14,82..15,58]	Area mAU*min UV_VIS_1 [14,82..15,58]	Height mAU UV_VIS_1 [14,82..15,58]	Amount n.a. UV_VIS_1 [14,82..15,58]	Rel.Area % UV_VIS_1 [14,82..15,58]	Peak Type UV_VIS_1 [14,82..15,58]
1	referense solution b 1	15,573	88,048	154,427	n.a.	98,69	BMB
2	referense solution b 1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
3	referense solution b 1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4	referense solution b 2	15,556	84,924	148,769	n.a.	98,56	BMB
5	referense solution b 2	15,491	83,382	147,209	n.a.	99,20	BMB
6	referense solution b 2	15,380	82,158	147,104	n.a.	98,64	BMB
7	test b 1 129	15,353	98,080	177,402	n.a.	100,00	BMB
8	test b 1 129	15,325	98,101	179,196	n.a.	100,00	BMB
9	test b 1 129	15,325	98,166	179,005	n.a.	100,00	BMB
10	test b 2 129	15,291	96,367	176,766	n.a.	100,00	BMB
11	test b 2 129	15,283	92,523	170,037	n.a.	100,00	BMB
12	test b 2 129	15,198	88,378	164,215	n.a.	100,00	BMB

Отже, можна зробити висновок, що даний зразок за показником "Супровідні домішки" відповідає вимогам.

## Розділ 3. Валідація

### 3.1 Специфічність методики

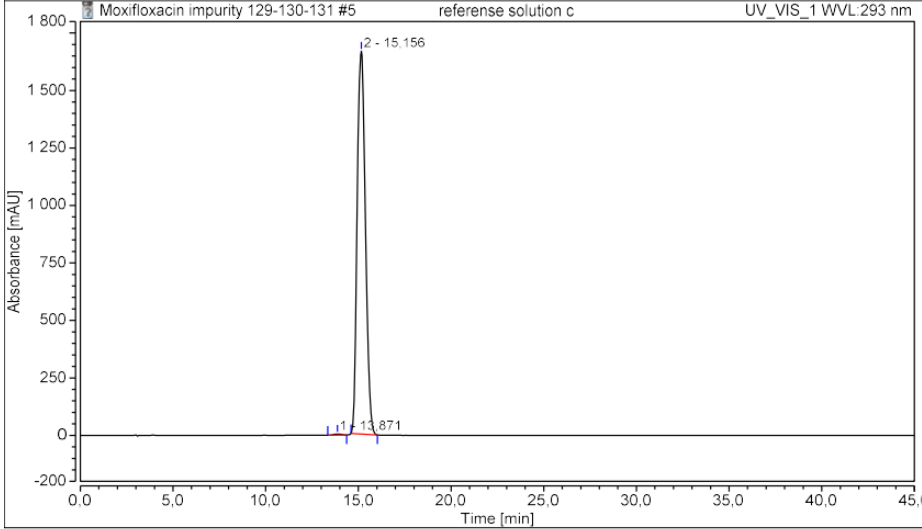
Специфічність-здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину у присутності супровідних домішок. Для того щоб переконатись, що результати, отримані при дослідженні, точні нами було проведено часткову валідацію розробленої методики кількісного визначення моксифлокацину у таблетках. Валідацію розробленої методики було проведено відповідно до рекомендацій ДФУ [15]. Визначення моксифлокацину гідрохлориду проводили методом ВЕРХ, умови хроматографування однакові з різною концентрацією розчинів порівняння. Таким чином, валідаційні дослідження мають бути проведені в різних діапазонах концентрації аналіту.

Оскільки, методика кількісного визначення моксифлокацину гідрохлориду була апробована на готовому лікарському засобі, таблетках, до складу таблеток крім моксифлокацину гідрохлориду входять допоміжні речовини. Нами було порівняно отримані хроматограми методом ВЕРХ, на яких не спостерігалось виникнення непотрібних піків чи зміни відносної ретенції. Тобто, ми довели, що методика дозволяє правильно і з відповідним ступенем прецизійності встановити вміст моксифлокацину гідрохлориду в зразку. Результати дослідження кількісного вмісту, отримані нами, відповідають наведеній масі основної речовини, 400 мг, в інструкції до медичного застосування. Отже, дана методика може вважатись специфічною.

**Chromatogram and SST Results**

Injection Details		
Injection Name:	reference solution c	Run Time (min): 45,00
Vial Number:	RA1	Injection Volume: 10,00
Injection Type:	Unknown	Channel: UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength: 293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth: n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor: 1,0000
Injection Date/Time:	27.10.24 14:14	Sample Weight: 1,0000

**Chromatogram**

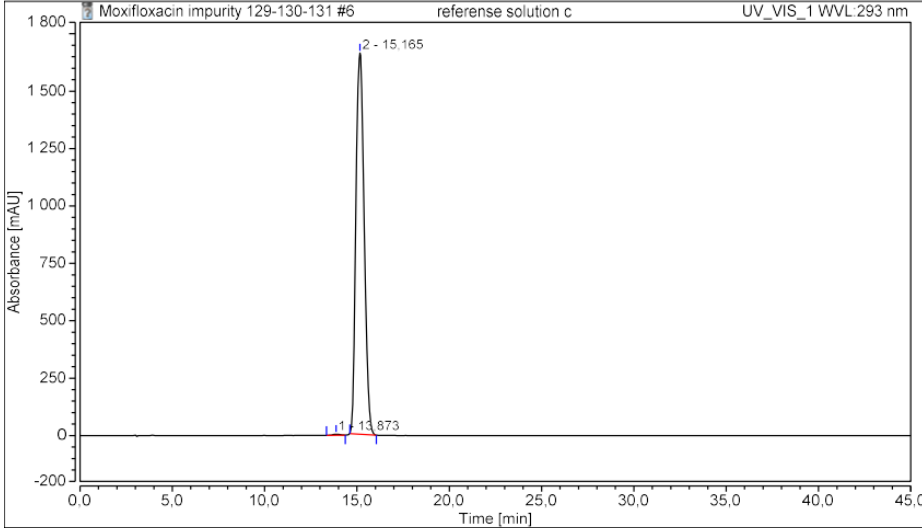


SST Results					
No.	Name	Inj.Condition	Peak	Test Result	Injection
Number of executed test cases: n.a.			Total Result:	Passed	

**Chromatogram and SST Results**

Injection Details		
Injection Name:	reference solution c	Run Time (min): 45,00
Vial Number:	RA1	Injection Volume: 10,00
Injection Type:	Unknown	Channel: UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength: 293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth: n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor: 1,0000
Injection Date/Time:	27.10.24 15:00	Sample Weight: 1,0000

**Chromatogram**



SST Results					
No.	Name	Inj.Condition	Peak	Test Result	Injection
Number of executed test cases: n.a.			Total Result:	Passed	

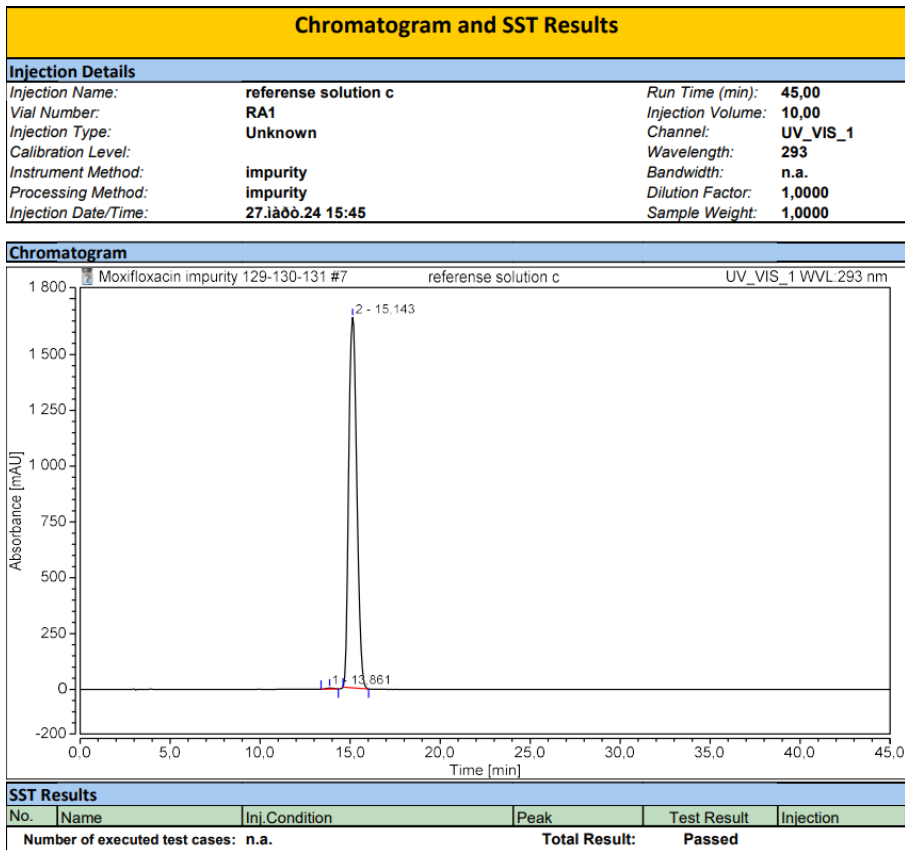
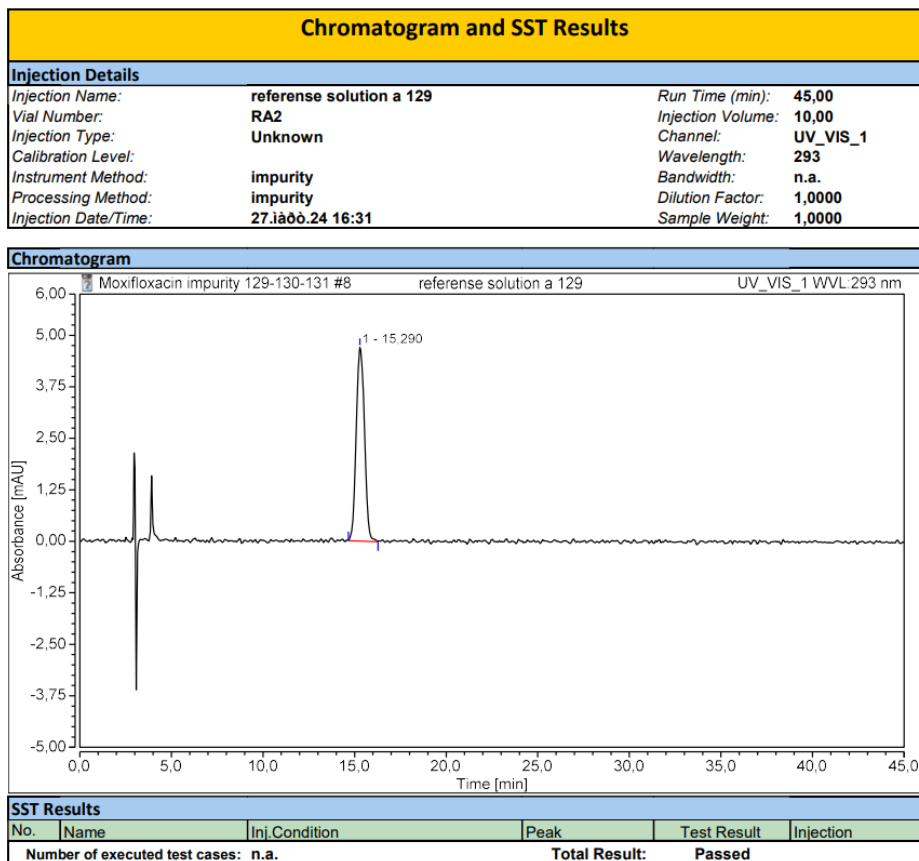


Рис. 3.1.1 Хроматограма –SST Results розчину с



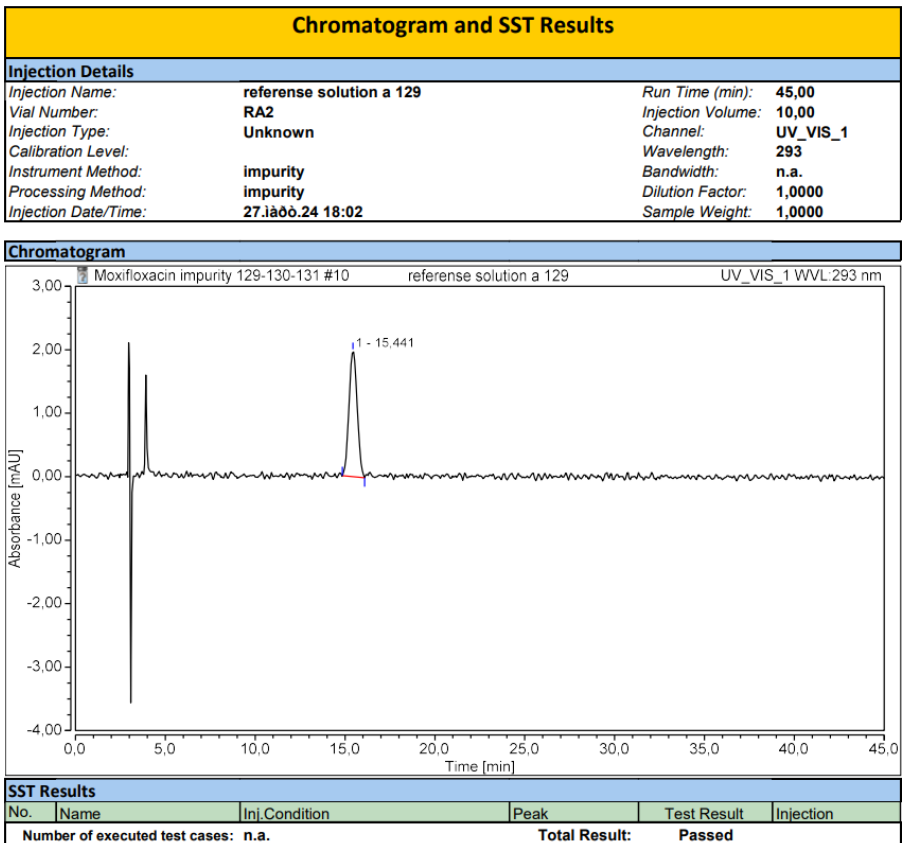
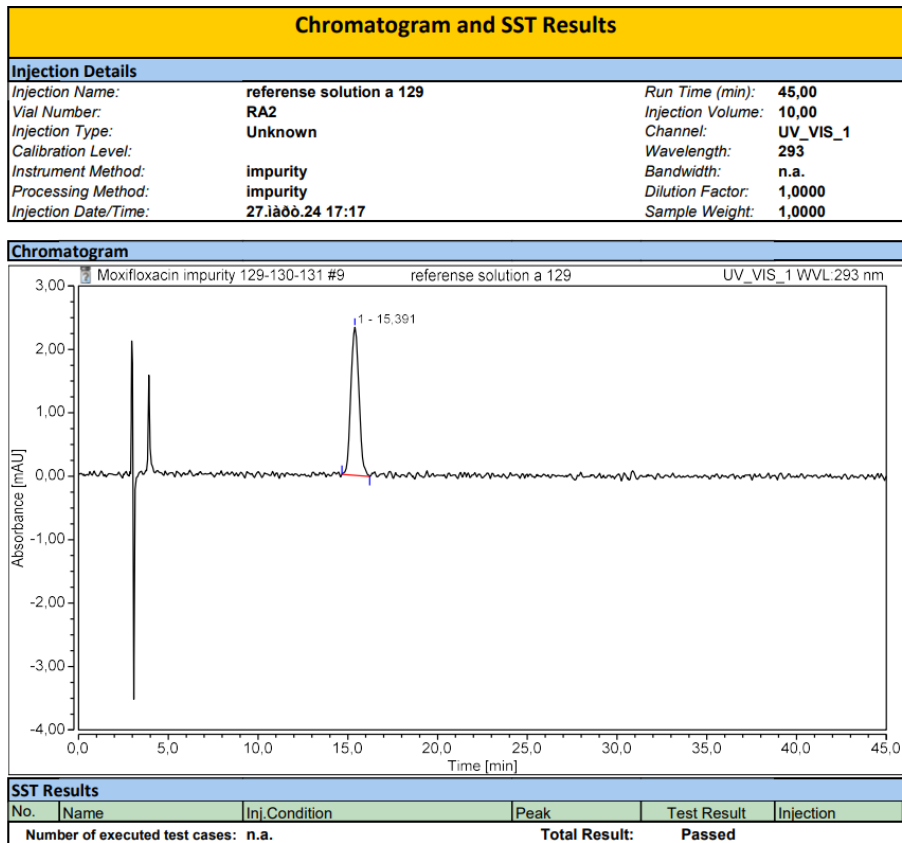
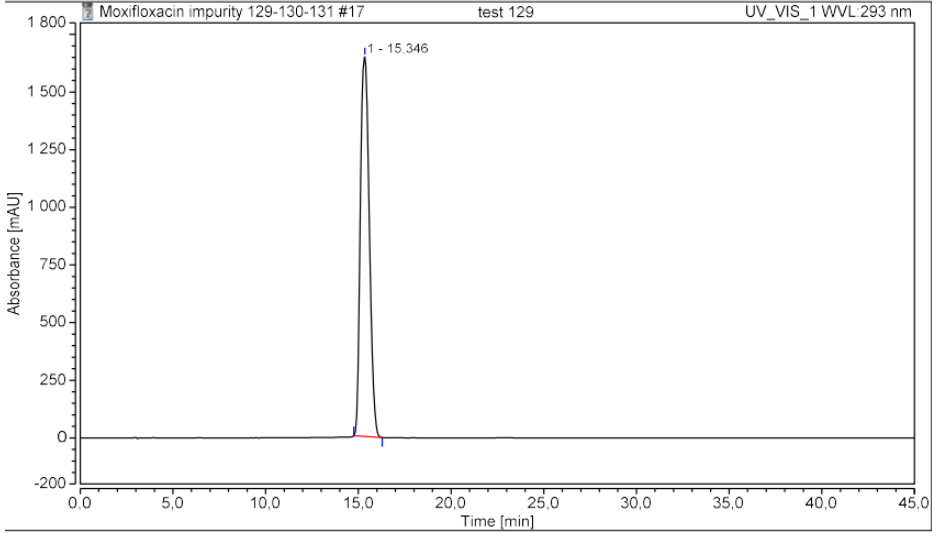


Рис. 3.1.2 Хроматограма –SST Results розчину а

**Chromatogram and SST Results**

Injection Details		
Injection Name:	test 129	Run Time (min): 45,00
Vial Number:	RA5	Injection Volume: 10,00
Injection Type:	Unknown	Channel: UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength: 293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth: n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor: 1,0000
Injection Date/Time:	27.10.24 23:22	Sample Weight: 1,0000

**Chromatogram**

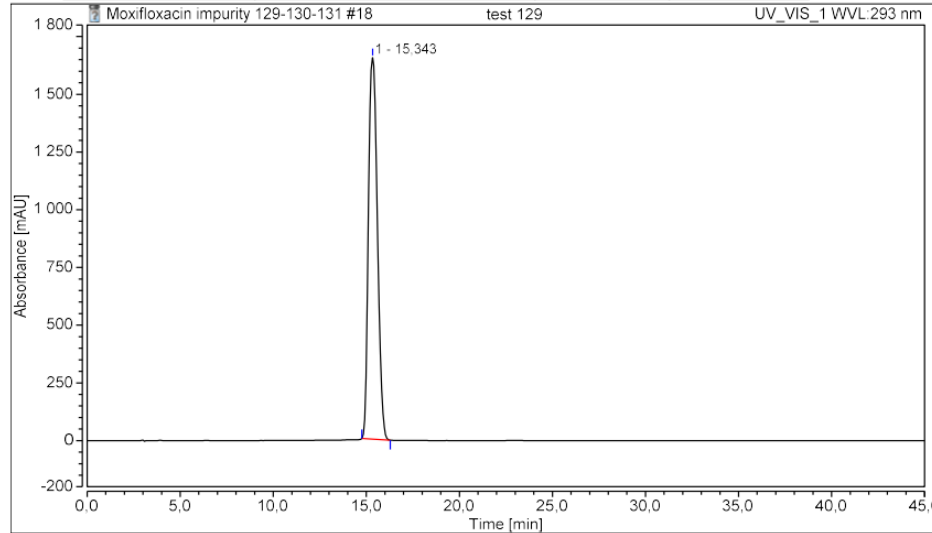


No.	Name	Inj.Condition	Peak	Test Result	Injection
Number of executed test cases: n.a.			Total Result:	Passed	

**Chromatogram and SST Results**

Injection Details		
Injection Name:	test 129	Run Time (min): 45,00
Vial Number:	RA5	Injection Volume: 10,00
Injection Type:	Unknown	Channel: UV_VIS_1
Calibration Level:		Wavelength: 293
Instrument Method:	impurity	Bandwidth: n.a.
Processing Method:	impurity	Dilution Factor: 1,0000
Injection Date/Time:	28.10.24 00:08	Sample Weight: 1,0000

**Chromatogram**



No.	Name	Inj.Condition	Peak	Test Result	Injection
Number of executed test cases: n.a.			Total Result:	Passed	

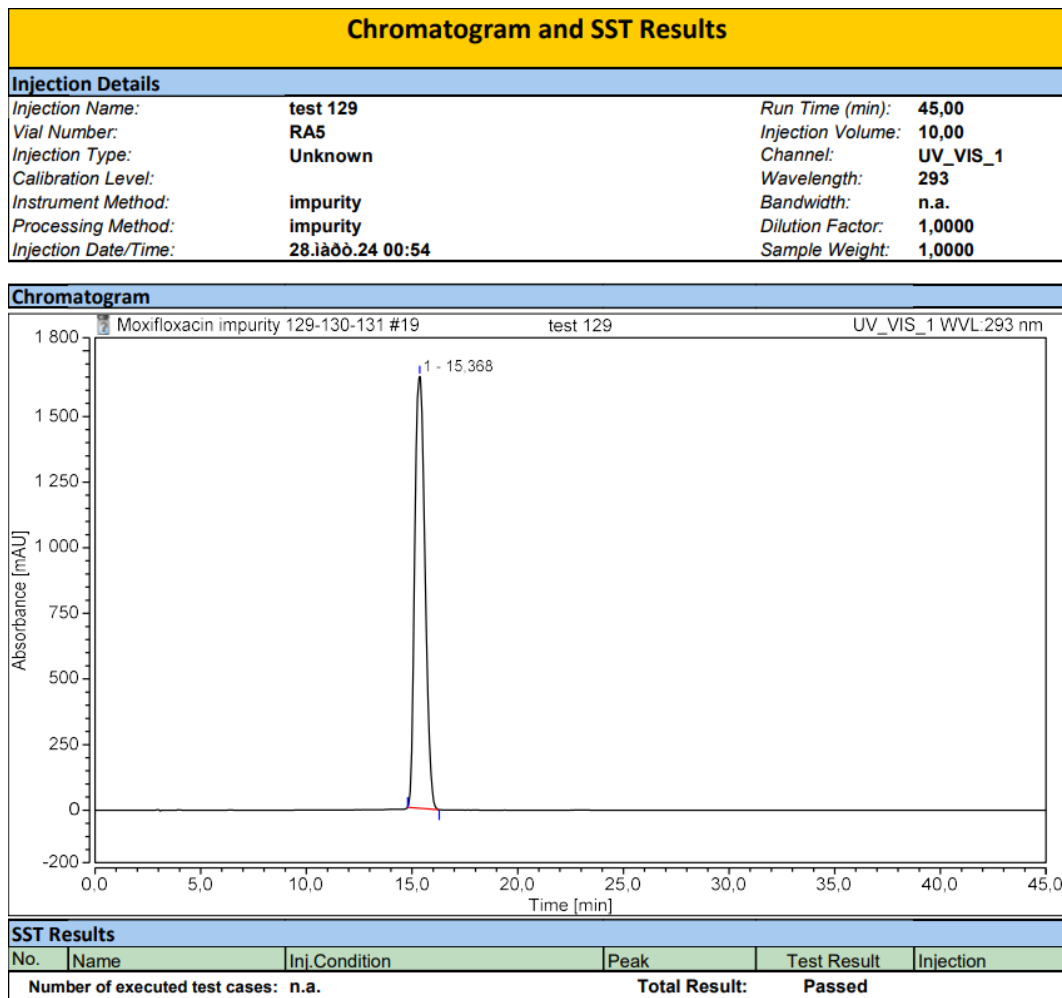


Рис. 3.1.3 Хроматограма –SST Results випробовуваного розчину

Таблиця 3.1 Висновок

Summary							
No.	Injection Name	Ret.Time min UV_VIS_1 [15,05..15,82]	Area mAU*min UV_VIS_1 [15,05..15,82]	Height mAU UV_VIS_1 [15,05..15,82]	Amount n.a. UV_VIS_1 [15,05..15,82]	Rel.Area % UV_VIS_1 [15,05..15,82]	Peak Type UV_VIS_1 [15,05..15,82]
1	proba	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2	proba	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
3	proba	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4	proba	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
5	referense solution c	15,156	862,573	1665,406	n.a.	99,77	BMB
6	referense solution c	15,165	864,612	1660,383	n.a.	99,77	BMB
7	referense solution c	15,143	867,085	1658,676	n.a.	99,77	BMB
8	referense solution a 129	15,290	2,475	4,700	n.a.	100,00	BMB
9	referense solution a 129	15,391	1,241	2,335	n.a.	100,00	BMB
10	referense solution a 129	15,441	1,059	1,974	n.a.	100,00	BMB
17	test 129	15,346	925,074	1645,844	n.a.	100,00	BMB
18	test 129	15,343	927,400	1652,394	n.a.	100,00	BMB
19	test 129	15,368	930,886	1646,227	n.a.	100,00	BMB

### 3. 2 Збіжність

Збіжність характеризує прецизійність методики при її виконанні в однакових умовах протягом невеликого проміжку часу. За даними результатів



вимірювання оптичної густини Таблиці 2.1.1 (для маси 400 мг маємо показники оптичної густини: 0,9466, 0,9463, 0,9435, 0,9431, 0,9427, 0,9420, 0,9414)

розраховуємо середнє значення [16-18]

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n},$$

Де  $n$  – обсяг вибірки.

$$\bar{x} = 0,9437$$

$$RSD = s_r \cdot 100\%,$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}, s - \text{стандартне відхилення}$$

Зазвичай, якщо  $RSD$  1–5% відтворюваність результатів вимірювання вважається хорошою, при  $RSD$  5–10% – задовільною, при  $RSD$  10–15% – поганою, але ця шкала залежить від методу аналізу.

$$s = 0,0005$$

$$s_r = 0,001111$$

$$\text{зразок 1 } RSD \approx 0,11\%$$

Прецизійність аналітичної методики звичайно характеризують стандартним відхиленням та дисперсією

дисперсія

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{v},$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{v},$$

де  $n$  – обсяг вибірки,  $v$  – число ступенів свободи,  $\bar{x}$  – середнє значення,  $x_i$  – усі значення вибірки.

$$s^2 = 2,5 \cdot 10^{-7}$$

відносна похибка середнього значення:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\%,$$

де  $\Delta \bar{x}$  – напівширина довірчого інтервалу

$$\bar{\varepsilon} = 0,276\%$$

$$|x_1 - x_n| < L(P, n) \cdot s,$$

де  $x_1$  – найменше значення вибірки,

$x_n$  – найбільше значення вибірки,

$s$  – стандартне відхилення,

$L(P, n)$  – фактор, який розраховуємо за Пірсоном при обсязі вибірки  $n$  та довірчій ймовірності  $P = 0,95$ .

**Таблиця 3.2** Значення фактору  $L(95\%, n)$  для різного обсягу вибірки

$n$	2	3	4
$L(P, n)$	2,77	3,31	3,65

Проводимо розрахунки для перевірки умов  $|x_1 - x_n| < L(P, n) \cdot s$  :

$$|x_1 - x_n| = 0,001$$

$$L(P, n) \cdot s = 0,00165$$

$$0,001 \leq 0,00165$$

Оскільки умова виконується, то результати аналізу по даній методиці можна вважати збіжними.

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані літературних джерел про застосування моксифлоксацину гідрохлориду, його фармакологічні властивості та механізм дії, метаболізм.
2. Проведено аналіз таблеток з діючою речовиною моксифлоксацину гідрохлориду відповідно до вимог ЄФ. Встановлено, що досліджуваний препарат відповідає вимогам ЄФ.
3. В роботі для ідентифікації та кількісного визначення моксифлокацину гідрохлориду в таблетках методом ВЕРХ було використано рухому фазу складу: буферний розчин рН=2,5 Р - метанол Р у співвідношенні 50:50. Запропонована нами методика збільшує ефективність розділення моксифлокацину та супровідних домішок. Найкраща чутливість методу та висока роздільна здатність нами були зафіксовані при об'ємі інжектування 10 мкл.
4. Для розробленої методики проведено часткову валідацію за показниками «збіжність та правильність», «специфічність». Оскільки, валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності, цей метод можна використовувати для кількісного визначення та ідентифікації моксифлоксацину хлориду в таблетках.
5. Результати роботи були представлені на V Науково-практичній конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА», присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження), 28-29 Січень 2025, Київ. (Додаток 2).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
2. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
3. Фармацевтична хімія : підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. іфармац. ф-тів вищ. мед. для студентів вищ. фармац. навч. закл. III-IVрівнів акредитації / за заг. ред. проф. П. О. Безуглого. – 3-тє вид., випр., доопр. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 456 с.
4. Фармакологія : підручник для студ. мед. ф-тів / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. [та ін.] ; за ред. проф. І. С. Чекмана. – Вид. 4-тє. – Вінниця : Нова Книга, 2017. – 784 с. ISBN 978-966-382-603-5
5. Sweetman, S.C. Martindale: The Complete Drug Reference, 36th ed.; The pharmaceutical Press: London, UK, 2009; pp. 302–340. [Google Scholar]
6. O’Neil, M.J. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14th ed.; Merck Research Laboratories, Division of Merck and Co. Inc.: Kenilworth, NJ, USA, 2001; pp. 1125–1150. [Google Scholar]
7. Drlica, K.; Zhao, X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1997, 61, 377–392. [Google Scholar] [PubMed]
8. M Chen, V Vijay, Q Shi, Z Liu, H Fang, W Tong. FDA-Approved Drug Labeling for the Study of Drug-Induced Liver Injury, *Drug Discovery Today*, 16(15-16):697-703, 2011. PMID:21624500 DOI:10.1016/j.drudis.2011.05.007
9. M Chen, A Suzuki, S Thakkar, K Yu, C Hu, W Tong. DILLrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016, 21(4): 648-653. PMID:26948801 DOI:10.1016/j.drudis.2016.02.015
10. A Simon , S O Velloso-Junior , R D Mesquita Development of inhaled moxifloxacin-metformin formulation as an alternative for pulmonary tuberculosis

treatment. International Journal as an Pharmaceutics DOI:10.1016/j.ijpharm.2024.124740.

11. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.Островська Т.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472

12. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М., Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.

13. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запорізький державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.

14. European Pharmacopoeia 9.0 Vol. 1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.uarf.com.ua](http://www.uarf.com.ua)

15. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Діюче вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014.

16. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.

17. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфєєва. Фармацевтичний часопис. 2007. №2. С.13 – 18.

18. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1662/validaciya-analitichnix-metodik-i-viprobuvan>

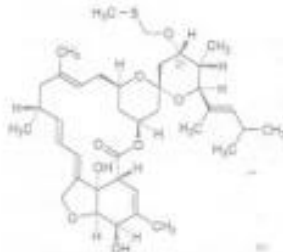
## ДОДАТОК

## Додаток 1. Витяг з Європейської Фармакопеї

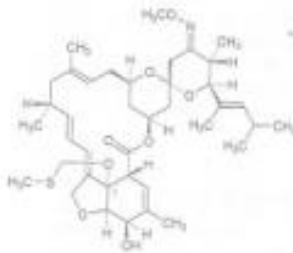
Moxifloxacin hydrochloride

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.0

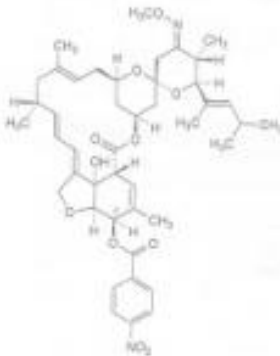
Moxifloxacin hydrochloride



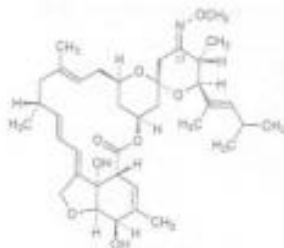
I. (2S)-23-des(methoxyimino)-23-[(methylsulfonyl)methoxy]moxidectin.



J. 7-O-[(methylsulfonyl)methyl]moxidectin.



K. 5-O-(4-nitrobenzyl)moxidectin.

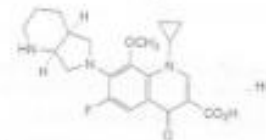


L. (2S)-moxidectin.

01/2008:2254  
corrected 6.2

## MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE

Moxifloxacin hydrochloridum

 $C_{12}H_{13}ClFN_2O_4$ 

M, 437.9

## DEFINITION

1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid hydrochloride.

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

## PRODUCTION

The production method is validated to demonstrate the satisfactory enantiomeric purity of the final product.

## CHARACTERS

Appearance: light yellow or yellow powder or crystals, slightly hygroscopic.

Solubility: sparingly soluble in water, slightly soluble in ethanol (96 per cent), practically insoluble in acetone.

## IDENTIFICATION

A. Specific optical rotation (see Tests).

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: moxifloxacin hydrochloride CRS.

C. Dissolve 50 mg in 5 mL of water R, add 1 mL of dilute nitric acid R, mix, allow to stand for 5 min and filter. The filtrate gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

## TESTS

Appearance of solution. The solution is not more opalescent than reference suspension II (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution GY<sub>2</sub> (2.2.2, Method II). If intended for use in the manufacture of parenteral preparations, the solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution GY<sub>1</sub> (2.2.2, Method II).

Dissolve 1.0 g in 20 mL of dilute sodium hydroxide solution R, pH (2.2.3): 3.9 to 4.6.

Dissolve 0.10 g in 50 mL of carbon dioxide-free water R.

Specific optical rotation (2.2.7): -125 to -138 (anhydrous substance).

Dissolve 0.200 g in 20.0 mL of a mixture of equal volumes of acetonitrile R and water R.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). Carry out the test protected from light.

Solution A. Dissolve 0.50 g of tetrabutylammonium hydrogen sulfate R and 1.0 g of potassium dihydrogen phosphate R in about 500 mL of water R. Add 2 mL of phosphoric acid R and 0.050 g of anhydrous sodium sulfite R, then dilute to 1000.0 mL with water R.

Test solution (a). Dissolve 30.0 mg of the substance to be examined in solution A and dilute to 50.0 mL with the same solution.

Test solution (b). Dilute 2.0 mL of test solution (a) to 20.0 mL with solution A.

**Reference solution (a).** Dissolve 50.0 mg of moxifloxacin hydrochloride CRS in solution A and dilute to 50.0 mL with the same solution. Dilute 2.0 mL of this solution to 20.0 mL with solution A.

**Reference solution (b).** Dissolve 5 mg of moxifloxacin for peak identification CRS (containing impurities A, B, C, D and E) in solution A and dilute to 5.0 mL with the same solution.

**Reference solution (c).** Dilute 1.0 mL of test solution (a) to 100.0 mL with solution A. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with solution A.

**Column:**

- size:  $l = 0.25$  m,  $\varnothing = 4.6$  mm;
- stationary phase: end-capped phenylsilyl silica gel for chromatography R (5  $\mu$ m);
- temperature: 45 °C.

**Mobile phase:** mix 28 volumes of methanol R and 72 volumes of a solution containing 0.5 g/L of tetrabutylammonium hydrogen sulfate R, 1.0 g/L of potassium dihydrogen phosphate R and 1.4 g/L of phosphoric acid R.

**Flow rate:** 1.3 mL/min.

**Detection:** spectrophotometer at 293 nm.

**Injection:** 10  $\mu$ L of test solution (a) and reference solutions (b) and (c).

**Run time:** 2.5 times the retention time of moxifloxacin.

**Identification of impurities:** use the chromatogram supplied with moxifloxacin for peak identification CRS and the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurities A, B, C, D and E.

**Relative retention with reference to moxifloxacin** (retention time = about 14 min): impurity A = about 1.1; impurity B = about 1.3; impurity C = about 1.4; impurity D = about 1.6; impurity E = about 1.7.

**System suitability:** reference solution (b):

- resolution: minimum 1.5 between the peaks due to moxifloxacin and impurity A;
- the chromatogram obtained is similar to the chromatogram supplied with moxifloxacin for peak identification CRS.

**Limits:**

- correction factors: for the calculation of content, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity B = 1.4; impurity E = 3.5;
- impurities A, B, C, D, E: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.1 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.10 per cent);
- total: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.3 per cent);
- disregard limit: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.05 per cent).

**Water (2.5.12):** maximum 4.5 per cent, determined on 0.200 g.

**Sulfated ash (2.4.14):** maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g in a platinum crucible.

#### ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modification.

**Injection:** test solution (b) and reference solution (a).

Calculate the percentage content of  $C_{21}H_{27}ClFN_3O_3$  from the declared content of moxifloxacin hydrochloride CRS.

#### STORAGE

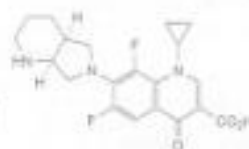
In an airtight container, protected from light.

#### LABELLING

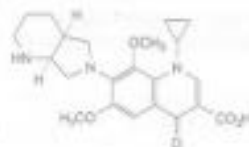
The label states, where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of parenteral preparations.

#### IMPURITIES

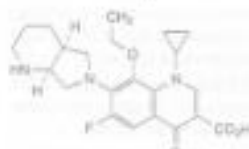
Specified impurities: A, B, C, D, E.



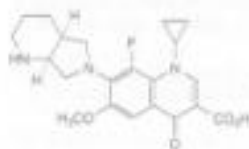
A. 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid.



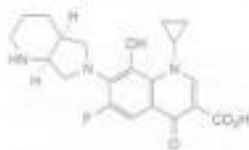
B. 1-cyclopropyl-6,8-dimethoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid.



C. 1-cyclopropyl-8-ethoxy-6-fluoro-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid.



D. 1-cyclopropyl-8-fluoro-6-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid.



E. 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-hydroxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid.

## Додаток 2.



# СЕРТИФІКАТ

№15/2025.S2.04

Цим засвідчується, що

**Монець О.В.**

з постерною доповіддю

**КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ДІЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ МОКСИФЛОКСАЦИНУ ГІДРОХЛОРИДУ**

брала участь V Науково-практичної конференції з міжнародною участю

**«PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА»**

присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, професорки Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження) в онлайн форматі

28-29 січня 2025 р., м. Київ, Україна



PLANTA+  
НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА

Конференція зареєстрована у ДНУ «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» (Посвідчення УкрІНТЕІ № 621 від 13 листопада 2024 р.)

Ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, д. м. н., професор



Юрій КУЧИН

Завідувачка кафедри фармакогнозії та ботаніки, д. б. н., професор

Валентина МІНАРЧЕНКО



# СЕРТИФІКАТ

№219/2025

Цим засвідчується, що

**Монець О. В.**

брав(-ла) участь у V Науково-практичній конференції з міжнародною участю

**«PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА»,**

присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, професорки Ніни Павлівни Максютіної (до 100-річчя від дня народження)

Тривалістю 6 годин (0,2 кредита ЄКТС)

28-29 січня 2025 р., м. Київ, Україна



PLANTA+  
НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА

Конференція зареєстрована у ДНУ «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» (Посвідчення УкрІНТЕІ № 621 від 13 листопада 2024 р.)

Ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, д. м. н., професор



Юрій КУЧИН

Завідувачка кафедри фармакогнозії та ботаніки, д. б. н., професор

Валентина МІНАРЧЕНКО



## SUMMARY

**Monets Oksana**

**Topic:** “Quality control of the finished pharmaceutical form with the active substance of moxifloxacin hydrochloride”

**Department of analytical, physical and colloid chemistry**

**Scientific supervisor:** Olena Kostyrko

**Key words:** moxifloxacin hydrochloride, high performance liquid chromatography

**Introduction.** Preparations with moxifloxacin are widely used and relevant due to their antibacterial properties and effectiveness in the treatment of some gynecological infections and respiratory infections, such as acute bacterial sinusitis, acute bronchitis, and pneumonia. Preparations of moxifloxacin hydrochloride are available in various crystalline polymorphic forms, corresponding to either anhydrous forms or hydrated forms. Moxifloxacin is a quinolone/fluoroquinolone antibiotic, has a bactericidal effect and can be used to treat infections caused by both gram-positive and gram-negative microorganisms. Moxifloxacin has increased activity against gram-positive bacteria compared to ciprofloxacin. Moxifloxacin is effective in the treatment of respiratory tract infections, including acute exacerbations of chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, and acute bacterial sinusitis. In addition, studies of the effect of moxifloxacin on some strains of tuberculosis have recently been conducted. Resistant strains of *M. tuberculosis* threaten the control of pulmonary tuberculosis because they limit the choice of drugs. Drug repositioning and new development strategies are urgently needed to overcome resistance. Thus, it is possible to assert the relevance of finding new methods for quality control of drugs with the active substance moxifloxacin hydrochloride.

**Materials and methods.** Determination of the quantitative content and identification of moxifloxacin hydrochloride in tablets by the method of high-performance liquid chromatography.

**Results.** A new method for determining the quantitative content and identification of moxifloxacin hydrochloride in tablets by the method of high-performance liquid chromatography has been developed. In order to make sure that the results obtained during the study are accurate, we conducted a partial validation of the developed methodology for the quantitative determination of moxifloxacin in tablets. To determine moxifloxacin by HPLC, the mobile phase was used: methanol R – phosphate buffer solution containing 13.6 g/l potassium hydrogen phosphate R, 13.6 g/l potassium dihydrogen phosphate R, phosphoric acid R to adjust the pH to 2.5 (50:50). The validation of the developed methodology was carried out in accordance with the recommendations of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Conclusion.** The developed technique can be used to determine the quantitative content and identification of moxifloxacin hydrochloride in tablets by the method of high-performance liquid chromatography.