**Доксициклина хиклат, ФС**

**капсулы Взамен ФС 42-3509-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат доксициклина хиклат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества доксициклина C22H24N2O8.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

**Подлинность**. *1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца («Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Около 0,35 г тщательно растёртого содержимого капсул встряхивают с 10 мл воды в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Светопоглощающие примеси**. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают тщательно растёртое содержимое капсул, содержащее 0,50 г доксициклина, встряхивают с 30 мл смеси 1 М раствор хлористоводородной кислоты–метанол 1:99 в течение 10 мин, объём раствора доводят до метки той же смесью и фильтруют.

Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению указанной смесью, не должна превышать 0,1.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ. *Все анализируемые растворы готовят непосредственно перед использованием*.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В 800 мл воды растворяют 2,72 г дигидрофосфата калия, 0,74 г гидроксида натрия, 0,50 г гидросульфата тетрабутиламмония и 0,40 г эдетата натрия. Прибавляют 60,0 г 2-метил-2-пропанола, доводят pH раствора до 8,0±0,1 1 М раствором гидроксида натрия и разбавляют водой до объёма 1 л.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску тщательно растёртого содержимого капсул, содержащую 50,0 мг доксициклина, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор стандартного образца*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца доксициклина хиклата, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. Около 20 мг стандартного образца доксициклина хиклата растворяют в 5,0 мл 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты, нагревают на кипящей водяное бане в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора до метки 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора до метки 0тем же растворителем.

Примечание:

примесь A: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 3219-99-6;

примесь B: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,12a*S*)-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метилиден-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 914-00-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, сополимер стирол-дивинилбензола, 10 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания основного пика |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца и растворы для проверки пригодности и чувствительности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания*. Доксициклин – 1 (около 16,5 мин); примесь B – около 0,4; примесь A – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*:

на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси A и докициклина должно быть не менее 1,5;

на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика доксициклина должно быть не менее 10;

на хроматограмме раствора стандартного образца:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) доксициклина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика доксициклина должно быть не более 3,0 % (6 определений).

Содержание каждой примеси в процентах (*X*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | ∑*Si* | − | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– содержание примесей A и B не должно превышать 2,0 %;

– содержание любой другой примеси не должно превышать 0,5 %;

– суммарное содержание всех примесей не должно превышать 5,0%.

**Вода**. Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,35 г (точная навеска) содержимого капсул.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**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 100 мл помещают точную навеску тщательно растёртого содержимого капсул, содержащую 25,0 мг доксициклина, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

 Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

Содержание доксициклина C22H24N2O8 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца доксициклина хиклата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание доксициклина в стандартном образце доксициклина хиклата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание доксициклина в одной капсуле, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.