МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Доксициклина хиклат ФС**

**Доксициклин**

**Doxycyclini hyclas Взамен ФС 42-2545-88**

(4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,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—хлористый водород—этанол—вода (2/2/1/1)



|  |  |
| --- | --- |
| C22H24N2O8·HCl·1/2C2H6O·1/2H2O | М.м. 512,9 |

Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % доксициклина гидрохлорида C22H24N2O8·HClв пересчете на безводное и свободное от остаточных растворителей и этанола вещество.

**Описание**. Кристаллический порошок жёлтого цвета. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в спирте 96 %, растворим в 2 % хлористоводородной кислоте и 5 % растворе гидроксида натрия, практически нерастворим в хлороформе.

**Подлинность**. *1. ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца доксициклина хиклата.

*2. ВХЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме раствора стандартного образца (испытание «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция*. К 2 мг субстанции прибавляют 5 мл концентрированной серной кислоты. Должно появиться жёлтое окрашивание.

*4. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлорид-ион (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение**. От –120 до –105 в пересчете на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество (1 % раствор субстанции в смеси 1 М раствор хлористоводородной кислоты–метанол 1:99; ОФС «Поляриметрия»).

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Удельный показатель поглощения**. От 300 до 335 (в максимуме поглощения) при длине волны 349 нм (0,001 % раствор в 1 М раствор хлористоводородной кислоты–метанол 1:99; ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**Светопоглощающие примеси**. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в смеси 1 М раствор хлористоводородной кислоты–метанол 1:99 и доводят объём тем же растворителем до метки. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с указанной смесью, не должна превышать 0,07 в пересчёте безводное и свободное от остаточных растворителей вещество.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

**pH**. От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ. *Все растворы субстанции и стандартных образцов готовят непосредственно перед использованием*.

 *Буферный раствор А*. 67,9 г тетрабутиламмония гидросульфата растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора до 7,0 25 % концентрированным раствором аммиака, переносят количественно в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б*. В 900 мл воды растворяют 111,6 г эдетата натрия, доводят pH раствора до 7,0 25 % концентрированным раствором аммиака, переносят количественно в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил–вода–буферный раствор А–буферный раствор Б 130:170:350:350.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 0,11 % хлористоводородной кислоте и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём 0,11 % хлористоводородной кислотой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца доксициклина для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси A, B, C и F) растворяют в 0,11 % хлористоводородной кислоте и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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);

примесь C: (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,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 6543-77-7);

примесь F: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-2-ацетил-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,4a,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-1,11(4*H*,5*H*)-дион (CAS 122861-53-4).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания основного пика |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

Для идентификации пиков применяют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму прилагаемую к стандартному образцу доксициклина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания*. Доксициклин – 1 (около 21 мин); примесь C – около 0,4; примесь A – около 0,7; примесь B – около 0,8; примесь F – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками примесей A и B должно быть не менее 2,0;

– *разрешение (R)* между пиками примеси B и доксициклина должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

– площадь пика примеси F не должна более чем в 2,4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,2 %);

– площадь пика примеси B не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика примеси C не должна превышать 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 6 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения  (менее 0,05 %).

**Вода**. Не менее 1,4 % и не более 2,8 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,2 г (точная навеска) субстанции.

**Этанол**. Не менее 4,3  и не более 6,0 % (ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах», метод газовой хроматографии).

**Сульфатная зола**. Не более 0,4 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**\*\*Аномальная токсичность**. Субстанция должна быть нетоксичной (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 2,5 мг субстанции в 0,5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия на мышь, внутривенно. Срок наблюдения 48 ч.

**\*\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 1,4 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

*Раствор стандартного образца*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца доксициклина хиклата, растворяют в 0,11 % хлористоводородной кислоте и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) доксициклина должен быть не более 1,5;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику доксициклина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика доксициклина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание доксициклина гидрохлорида C22H24N2O8·HClв субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей и этанола вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

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

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

\*Приводится для информации

\*\*Контроль по показателям качества «Аномальная токсичность» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.