**Тетрациклина гидрохлорид, ФС**

**таблетки Взамен ФС 42-3455-97**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тетрациклина гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества тетрациклина гидрохлорида C22H24N2O8·HCl.

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

**Подлинность.**

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

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации тетрациклина гидрохлорида 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца тетрациклина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца тетрациклина гидрохлорида, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца тетрациклина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 353 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество тетрациклина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1000∙1∙F∙P}{A\_{0}∙100∙100∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{A\_{0}∙10∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца тетрациклина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца тетрациклина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание тетрациклина гидрохлорида в стандартном образце тетрациклина гидрохлорида, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное содержание тетрациклина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) тетрациклина гидрохлорида C22H24N2O8·HCl.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 80,0 г 2-метил-2-пропанола, 200 мл воды, прибавляют 100 мл 35 г/л раствора дикалия гидрофосфата (доведённого до pH 9,0 10 % фосфорной кислотой), 200 мл 10 г/л раствора гидросульфата тетрабутиламмония (доведённого до pH 9,0 8,5 % раствором гидроксида натрия), 10 мл 40 г/л раствора эдетата натрия (доведённого до pH 9,0 8,5 % раствором гидроксида натрия) и объём раствора доводят водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,1 г (точная навеска) тетрациклина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают в течение 15 мин и доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

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

*Раствор стандартного образца примеси A.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A тетрациклина гидрохлорида, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси C*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C тетрациклина гидрохлорида, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси D тетрациклина гидрохлорида, растворяют в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца примеси A, 5,0 мл раствора стандартного образцапримеси C, 5,0 мл раствора стандартного образца примеси D и доводят объём раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тетрациклина гидрохлорида, 1,5 мл раствора стандартного образца примеси A, 10,0 мл раствора стандартного образца примеси D и доводят объём раствора 0,01 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Примечание.

Примесь A: 4*R*,4a*S*,5a*S*,6*S*,2a*S*)-3,6,10,12,12a-пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 79-85-6.

Примесь С: (4*S*,4a*S*,12a*S*)-3,10,11,12a-тетрагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 1665-56-1.

Примесь D: (4*R*,4a*S*,12a*S*)-3,10,11,12a-тетрагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 7518-17-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 6-тикратное от времени удерживания тетрациклина. |

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

*Относительные времена удерживания компонентов:* тетрациклин – 1 (около 4,6 мин); примесь A – около 0,7; примесь D – около 2,2; примесь C – около 4,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками примеси A и тетрациклина должно быть не менее 2,5;

– *разрешение (R)* между пиками тетрациклина и примеси D должно быть не менее 8,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 8,0 %);

– площадь пика примеси C не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

**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.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца тетрациклина гидрохлорида.

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

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) тетрациклина должен быть не более 1,7;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика тетрациклина должно быть не более 2,0 % (не менее 6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику тетрациклина, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание тетрациклина гидрохлорида C22H24N2O8·HCl в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙4∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика тетрациклина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика тетрациклина на хроматограмме раствора стандартного образца тетрациклина гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца тетрациклина, мг; |
|  | *P* | − | содержание тетрациклина гидрохлорида в стандартном образце тетрациклина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество тетрациклина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.