МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Миноциклина гидрохлорида дигидрат ФС**

**Миноциклин**

**Minocyclini hydrochloridum dihydricum Вводится впервые**

(4S,4aS,5aR,12aS)-3,10,12,12a-Тетрагидрокси-4,7-бис(диметиламино)-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамида гидрохлорида (1:1) дигидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C23H27N3O7·HCl·2H2O | М.м. 530,0 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % миноциклина гидрохлорида C23H27N3O7·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Желтый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.

**Подлинность.**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 миноциклина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* В 5 мл серной кислоты концентрированной растворяют 2 мг субстанции; должно появиться ярко-желтое окрашивание. После прибавления 2,5 мл воды окраска должна смениться на бледно-желтую.

*3. Качественная реакция.* В 3 мл воды растворяют 30 мг субстанции. Полученный раствор дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 20 мг субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 450 нм, не должна превышать 0,23 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Светопоглощающие примеси.** Оптическая плотность раствора 0,2 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, при длине волны 560 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, измеренная по сравнению с водой, не должна превышать 0,06.

**рН.** От 3,5 до 4,5 (1 % раствор в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химическом стакане смешивают 120 мл диметилформамида, 180 мл натрия эдетата раствора 0,01 М, 75 мл тетрагидрофурана и 600 мл аммония оксалата раствора 0,2 М, доводят рН аммиака раствором 10 % до 7,20±0,05.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6,0 мл раствора сравнения А и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10,0 мг стандартного образца миноциклина гидрохлорида, растворяют в 20 мл аммония оксалата раствора 0,2 М, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

Примечание.

Примесь А (4-эпиаминоциклин):(4*R*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-3,10,12,12a-Тетрагидрокси-4,7-бис (диметиламино)-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 43168-51-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания миноциклина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Миноциклин – 1 (около 10 мин), примесь А – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками миноциклина и примеси А должно быть не менее 4,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика миноциклина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси А) не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,0 %).

**Вода.** От 5,0 % до 8,0 % (ОФС «Определение воды», метод К.Фишера). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,5 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца миноциклина гидрохлорида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца миноциклина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

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

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) миноциклина должен быть не более 2,0;

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

Содержание миноциклина гидрохлорида C23H27N3O7·HCl в субстанции в процентах (*Х)* в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика миноциклина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика миноциклина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца миноциклина гидрохлорида; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца миноциклина гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание миноциклина гидрохлорида в стандартном образце миноциклина гидрохлорида, %; |
|  | *W* | − | содержание воды, %. |

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте.

\*Приводится для информации.