**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доксициклина хиклат, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Доксициклин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Doxycyclini hyclatis lyophilisatum ad praeparationem solutionis pro infusionibus** |  | **Взамен ВФС 42-1860-88** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат доксициклина хиклат, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит доксициклина хиклат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества доксициклина C22H24N2O8.

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

**Подлинность**

*1.**ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика доксициклина на хроматограмме раствора стандартного образца стандартного образца доксициклина хиклата (А) (раздел «Количественное определение»).

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

**Время растворения.** К содержимому флакона прибавляют указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Визуально определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона (ОФС «Время растворения»).

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата в воде с концентрацией доксициклина около 20 мг/мл должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**рН.** От 1,8 до 3,3 (раствор препарата, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы, содержащие доксициклин, используют сразу после изготовления и защищают от света.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 32,9 г дикалия гидрофосфата и 1,5 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде, доводят значение рН до 8,00±0,05 натрия гидроксида раствором 0,1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор натрия эдетата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 г натрия эдетата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерной колбе вместимостью 1000 мл смешивают 60,0 г *трет*-бутилового спирта, 200 мл воды, 400 мл буферного раствора, 50 мл тетрабутиламмония гидросульфата раствора 1 % и 10 мл раствора натрия эдетата, при необходимости доводят значение рН до 8,00±0,05 натрия гидроксида раствором 0,1 М и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

*Испытуемый раствор.* Растворяют содержимое одного флакона в растворителе и переносят в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией доксициклина около 1,0 мг/мл. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца доксициклина хиклата (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 23 мг (точная навеска) стандартного образца доксициклина хиклата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца доксициклина хиклата (Б).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца доксициклина хиклата (А) и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг стандартного образца доксициклина для проверки пригодности системы (содержит примеси A, B, C и F) растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца доксициклина хиклата (Б)и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь A (6-эпидоксициклин): (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 (метациклин): (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-эпидоксициклин): (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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, сополимер стирол-дивинилбензола, 8 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл;  |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца доксициклина хиклата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания.* Доксициклин – 1 (около 21 мин); примесь C – около 0,48; примесь B – около 0,61; примесь A – около 0,72.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*-* *разрешение (RS)* между пиками примеси В и примеси А должно быть не менее 1,25;

*-* *разрешение (RS)* между пиками примеси А и доксициклина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствор стандартного образца доксициклина хиклата (Б):

*- фактор асимметрии* *пика* *(AS)* доксициклина должен быть от 0,8 до 1,25;

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, B и С не должна превышать четырехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца доксициклина хиклата (Б) (не более 2,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца доксициклина хиклата (Б) (не более 0,5%);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 11-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца доксициклина хиклата (Б) (не более 5,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 0,5 г (точная навеска) препарата высушивают до постоянной массы при температуре 60 °С и остаточном давлении не более 0,67 кПа.

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

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,25 ЕЭ на 1 мг доксициклина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

Хроматографируют раствор стандартного образца доксициклина хиклата (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца доксициклина хиклата (А):

*-* *фактор асимметрии* пика *(AS)* доксициклина должен быть от 0,8 до 1,25;

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

*-* *относительное стандартное отклонение* времени удерживания пика доксициклина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

Содержание доксициклина C22H24N2O8 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{1}∙5}{S\_{0}∙L∙25∙4}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙V\_{1}}{S\_{0}∙L∙20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика доксициклина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика доксициклина на хроматограмме раствора стандартного образца доксициклина хиклата (А); |
|  | *V*1 | − | объем мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца доксициклина хиклата, мг; |
|  | *P* | − | содержание доксициклина в стандартном образце доксициклина хиклата, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество доксициклина в одном флаконе, мг. |

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