МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Окситетрациклина гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Окситетрациклин** |  |  |
| ***Oxytetracyclini hydrochloridum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (4*S*,4a*R,5S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-3,5,6,10,12,12a-Гексагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамида гидрохлорид |
|  |
| C22H24N2O9 ∙HCl | М.м. 496,9  |

Cодержит не менее 94,5 % и не более 102,0 % окситетрациклина гидрохлорида C22H24N2O9·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %.

\*Растворы в воде становятся мутными.

**Подлинность**

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

*2. Качественная реакция.* К 2 мг субстанции прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной, образуется красный цвет. К полученному раствору прибавляют 2,5 мл воды; раствор должен стать жёлтым.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От − 188 до − 200 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в хлористоводородной кислоте растворе 0,1 М, ОФС «Поляриметрия»).

**Удельный показатель поглощения.** От 270 до 290 при длине волны 353 нм в пересчёте на безводное вещество (0,02 % раствор субстанции в буферном растворе рН 2, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 2,3 до 2,9 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Светопоглощающие примеси**

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 1 М—метанол 1:99.

*Испытуемый раствор А.* Растворяют 20 мг субстанции в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

*Испытуемый раствор Б* Растворяют 0,1 г субстанции в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Оптическая плотность испытуемого раствора А при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, в течение часа после приготовления раствора, не должна превышать 0,5.

Оптическая плотность испытуемого раствора Б при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, в течение часа после приготовления раствора, не должна превышать 0,2.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Тетрагидрофуран—метанол—ацетонитрил 50:150:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца окситетрациклина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, В, С, D, Е и F, растворяют в 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М.

Примечание

Примесь А (4-эпиокситетрациклин): (4*R*,4a*R,5S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-3,5,6,10,12,12a-гексагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид, CAS 14206-58-7.

Примесь В (тетрациклин): (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*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 60-54-8.

Примесь С (2-ацетил-2-декарбамоилокситетрациклин): (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-2-ацетил-3,5,6,10,12,12a-гексагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-4a,5a,6,12a-тетрагидротетрацен-1,11(4*H*,5*H*)-дион, CAS 7647-65-6.

Примесь D: (3*S*,4*S*,5*S*)-4-[(1*R*)-4,5-дигидрокси-9-метил-3-оксо-1,3-дигидронафто[2,3-*c*]фуран-1-ил]-3-(диметиламино)-2,5-дигидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоксамид, CAS 18695-01-7.

Примесь Е: (3*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*)-4,5-дигидрокси-9-метил-3-оксо-1,3-дигидронафто[2,3-*c*]фуран-1-ил]-3-(диметиламино)-2,5-дигидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-карбоксамид, CAS 18751-99-0.

Примесь F (ангидроокситетрациклин): (4*S*,4a*R,5R*,12a*S*)-3,5,10,11,12a-пентагидрокси-4-(диметиламино)-6-метил-1,12-диоксо-1,4,4a,5,12,12a-гексагидротетрацен-2-карбоксамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 90 | 10 |
| 5–20 | 90→65 | 10→35 |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Окситетрациклин – 1 (около 6,5 мин); примесь А – около 0,9; примесь В – около 1,2; примесь С – около 1,3; примесь D – около 1,4; примесь Е – около 2,2; примесь F – около 2,3.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С, D, Е и F используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу окситетрациклина для пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси A и окситетрациклина должно быть не менее 3,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь D – 0,4; примесь E – 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

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

- площадь пика каждой из примесей D и Е не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков примесей D, E и F не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,1 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,5 %).

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

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**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 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца окситетрациклина гидрохлорид.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца окситетрациклина гидрохлорида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца окситетрациклина.

Содержание окситетрациклина гидрохлорида C22H24N2O9·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙25∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙50∙5∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

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

**Хранение.** В плотно укупоренных контейнерах и защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.