**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доксициклина моногидрат** |  | **ФС.2.1.0311** |
| **Доксициклин** |  |  |
| **Doxycyclinum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H24N2O8·H2O | М.м. 462,45 |
| [17086-28-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(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, моногидрат.

Полусинтетический продукт из продукта ферментации. Cодержит не менее 95,0 % и не более 102,0 % доксициклина C22H24N2O8 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Жёлтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень мало растворим в воде и спирте 96 %.

\*Растворим в разбавленных растворах минеральных кислот и щелочей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение**. От –113 до –130 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в смеси хлористоводородная кислота 25 %—метанол 0,5:99,5; ОФС «Оптическое вращение»). Раствор используют в течение 1 ч после приготовления.

**Оптическая плотность**. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в смеси хлористоводородной кислоты концентрированной—метанол 0,5:99,5 и доводят объём тем же растворителем до метки. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при длине волны 490 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать 0,07 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Раствор используют в течение 1 ч после приготовления.

**pH**. От 5,0 до 6,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы субстанции и стандартных образцов готовят непосредственно перед использованием.

*Буферный раствор А*. Растворяют 67,9 г тетрабутиламмония гидросульфата в 900 мл воды и доводят значение pH аммиака раствором концентрированным 25 % до 7,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б*. Растворяют 111,6 г натрия эдетата в 900 мл воды и доводят значение pH аммиака раствором концентрированным 25 % до 7,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоте разведённой 0,11 % 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 хлористоводородной кислотой разведённой 0,11 % до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца доксициклина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси A, B, C и F, растворяют в хлористоводородной кислоте разведённой 0,11 % и доводят объём раствора тем же 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 [3219-99-6].

Примесь B (метациклин): (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,12a*S*)- 4-(диметиламино)-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-метилиден-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид [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 [6543-77-7].

Примесь F (2-ацетил-2-декарбамоилдоксициклин): (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 [122861-53-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, кремнийорганический полимер, аморфный, октадецильный с полярными мостиками, эндкепированный, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика доксициклина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. 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.

*Идентификация пиков.* Для идентификации пиков А, В, С и F используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

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

*-* *разрешение (RS)* 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 площади пика доксициклина на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %);

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

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

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

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 6 раз превышать площадь пика доксициклина на хроматограмме раствора сравнения (не более 3,0 %).

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

**Вода.** От 3,6 до 4,6 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**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.

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца доксициклина хиклата *фактор асимметрии* *пика (AS)* доксициклина должен быть не более 1,5;

Содержание доксициклина C22H24N2O8 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации