

ДОКСИЦИКЛІНУ ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ

Doxycyclini tabulettae dispersibiles

DOXYCYCLINE DISPERSIBLE TABLETS

Доксицикліну таблетки, що диспергуються, містять доксицикліну моногідрат у підходящій основі, що диспергується.

Препарат має відповідати вимогам монографії «Таблетки» й наведеним нижче вимогам.

Вміст доксицикліну безводного ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) у таблетці. Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від вмісту доксицикліну безводного, зазначеного в маркуванні.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 50 мг доксицикліну безводного, додають 100 мл метанолу Р, струшують і центрифугують. Використовують надосадову рідину.

Розчин порівняння (а). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату або doxycycline hyclate ВРСRS у метанолі Р.

Розчин порівняння (б). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату або doxycycline hyclate ВРСRS і 0.5 мг/мл ФСЗ ДФУ тетрацикліну гідрохлориду або tetracycline hydrochloride ВРСRS у метанолі Р.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю GF₂₅₄ Р.

Пластинку обприскують розчином 100 г/л натрію едетату Р, рН якого доведено до 9.0 розчином 400 г/л натрію гідроксиду Р, і залишають для висушування в горизонтальному положенні протягом не менше 1 год; перед використанням пластинку висушують за температури 110 °С протягом 1 год.

Рухома фаза: вода Р – метанол Р – метиленхлорид Р (6:35:59).

Нанесення: 1 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: у потоці повітря.

Виявлення: УФ-світло за довжини хвилі 365 нм.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

— на хроматограмі мають виявлятися дві чітко розділені плями.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а), відповідна їй за інтенсивністю поглинання.

В. Переглядають хроматограми, одержані в кількісному визначенні.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення (2.9.3).

Середовище розчинення: розчин, приготований так: 2 г натрію хлориду Р розчиняють у розчині, що містить 0.7 % (об/об) хлористоводневої кислоти Р у воді Р, і доводять об'єм розчину тим самим розчином кислоти до 1000 мл; 900 мл.

Обладнання: прилад 2, швидкість обертання — 75 об/хв.

Час розчинення: 45 хв.

Випробовуваний розчин. Аліквоту фільтрату проби розводять, якщо потрібно, середовищем розчинення, щоб одержати розчин з очікуваною концентрацією доксицикліну безводного, що відповідає концентрації доксицикліну безводного в розчині порівняння.

Розчин порівняння. Готують розчин з підходящою концентрацією ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату або doxycycline hyclate ВРСRS у середовищі розчинення.

Компенсаційний розчин. Середовище розчинення.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину й розчину порівняння вимірюють у максимумі за довжини хвилі 276 нм.

Обчислюють вміст $C_{22}H_{24}N_2O_8$ у середовищі розчинення, враховуючи заявлений вміст $C_{22}H_{24}N_2O_8$ у ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату або doxycycline hyclate ВРСRS.

Нормування: не менше 75 % (Q) від вмісту $C_{22}H_{24}N_2O_8$, зазначеного в маркуванні.

Оптична густина. Наважку порошку таблеток розчиняють якомога повніше в достатній кількості суміші 1 М розчин хлористоводневої кислоти – метанол Р (1:99), щоб одержати розчин із концентрацією 10 мг/мл доксицикліну безводного, і фільтрують. Оптична густина одержаного розчину за довжини хвилі 490 нм має бути не більше 0.20, у перерахунок на сухий порошок таблеток.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчин А. 111.6 г натрію едетату Р суспендують у 900 мл води Р, доводять до рН 7.0 аміаку розчином концентрованим Р, щоб досягти повного розчинення, потім доводять водою Р до об'єму 1000 мл.

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 70 мг доксицикліну безводного, додають 80 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р1, витримують в ультразвуковій бані, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл і центрифугують. Використовують надосадову рідину.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять хлористоводневою кислотою розведеною Р1 до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (б). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ доксицикліну для перевірки придатності хроматографічної системи (містить домішки А, В, С і F) у хлористоводневій кислоті розведеної Р1.

Розчин порівняння (с). 2.0 мл розчину порівняння (а) доводять хлористоводневою кислотою розведеною Р1 до об'єму 10.0 мл.

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм;
- нерухома фаза: полімер кремнієорганічний аморфний, октадецилсилільний, з полярною вставкою, ендкепований Р (5 мкм)⁽¹⁾;
- температура: 35 °С.

Рухома фаза: ацетонітрил Р – вода Р – розчин 67.9 г/л тетрабутиламонію гідросульфату Р, попередньо доведений до рН 7.0 аміаку розчином концентрованим Р, – розчин А (13:17:35:35).

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 280 нм.

Інжекція: 20 мкл.

Час хроматографування: удвічі більший за час утримування доксицикліну.

Ідентифікація домішок: використовують хроматограму, що додається до ФСЗ доксицикліну для перевірки придатності хроматографічної системи (doxycycline for system suitability EPCRS), і хроматограму розчину порівняння (б) для ідентифікації піків домішок А, В, С і F.

Відносне утримування до доксицикліну (час утримування — приблизно 21 хв): домішки С — приблизно 0.4; домішки А — приблизно 0.7; домішки В — приблизно 0.8; домішки F — приблизно 1.3.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

- ступінь розділення: не менше 2.0 між піками домішок А і В.

Нормування:

— домішка А: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки А не має перевищувати двох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (2.0 %);

— домішка F: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка домішки F не має перевищувати 1.2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.2 %);

— домішки В, С: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка кожної домішки не має перевищувати 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.5 %);

— будь-яка інша домішка: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.2 %);

— сума домішок: на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків усіх домішок не має перевищувати трьох площ основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (3.0 %);

— не враховують: будь-який пік, площа якого не перевищує 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %).

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 6.0 %. 1.000 г порошку таблеток сушать за температури 60 °С і тиску 2 кПа протягом 2 год.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29) в умовах, описаних у випробуванні «Супровідні домішки».

Випробовуваний розчин. До точної наважки порошку таблеток, еквівалентної 70 мг доксицикліну безводного, додають 80 мл хлористоводневої кислоти розведеної Р1, витримують в ультразвуковій бані, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл і центрифугують. 1 мл надосадової рідини доводять хлористоводневою кислотою розведеною Р1 до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (а). Готують розчин із концентрацією 0.08 мг/мл ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату або doxycycline hyclate ВРСRS у хлористоводневій кислоті розведеної Р1.

Розчин порівняння (б). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл ФСЗ доксицикліну для перевірки придатності хроматографічної системи у хлористоводневій кислоті розведеної Р1.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

- ступінь розділення: не менше 2.0 між піками домішок А і В.

Обчислюють вміст $C_{22}H_{24}N_2O_8$ у таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, враховуючи заявлений вміст $C_{22}H_{24}N_2O_8$ у ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату або doxycycline hyclate ВРСRS.

1) Наприклад, XTerra RP18.

ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії Doxusuciline Monohydrate Європейської Фармакопеї.

Монографію розроблено на основі монографії Doxusuciline Dispersible Tablets Британської Фармакопеї.

ПРОЕКТ