

ДОКСИЦИКЛІНУ ТАБЛЕТКИ

Doxycyclini tabulettae

DOXYCYCLINE TABLETS

Доксицикліну таблетки містять доксицикліну хіклат.

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

A. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

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

Розчин порівняння (a). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл *ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату* або *doxycycline hyclate BPCRS* у метанолі *P*.

Розчин порівняння (b). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл *ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату* або *doxycycline hyclate BPCRS* і 0.5 мг/мл *ФСЗ ДФУ тетрацикліну гідрохлориду* або *tetracycline hydrochloride BPCRS* у метанолі *P*.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю *GF₂₅₄ P*.

Пластинку обприскують розчином 100 г/л *натрію едетату P*, рН якого доведено до 9.0 розчином 400 г/л *натрію гідроксиду P*, 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 *P* – метанол *P* – метиленхлорид *P* (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 (b):

— на хроматограмі мають виявлятися дві чітко розділені плями.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися основна пляма на рівні основ-

ної плями на хроматограмі розчину порівняння (a), відповідна їй за інтенсивністю поглинання.

V. 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 (a).

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення (2.9.3).

Середовище розчинення: розчин, приготований так: 2 г *натрію хлориду P* розчиняють у розчині, що містить 0.7 % (об/об) *хлористоводневої кислоти P* у воді *P*, 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 із підходящою концентрацією *ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату* або *doxycycline hyclate BPCRS* у середовищі розчинення.

Компенсаційний розчин. Середовище розчинення.

Оптичну густину (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 BPCRS*.

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 *P* (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 перерахунку на сухий порошок таблеток.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Розчин A. 111.6 г *натрію едетату P* суспендують у 900 мл *води P*, доводять до рН 7.0 *аміаку розчином*

концентрованим *P*, щоб досягти повного розчинення, потім доводять водою *P* до об'єму 1000 мл.

Випробовуваний розчин. До наважки порошку таблеток, еквівалентної 70 мг доксицикліну безводного, додають 80 мл хлористоводневої кислоти розведеної *P1*, витримують в ультразвуковій бані, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл і фільтрують.

Розчин порівняння (а). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять хлористоводневою кислотою розведеною *P1* 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 *P1*.

Розчин порівняння (с). 2.0 мл розчину порівняння (а) доводять хлористоводневою кислотою розведеною *P1* до об'єму 10.0 мл.

Колонка:

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

Рухома фаза: ацетонітрил *P* – вода *P* – розчин 67.9 г/л тетрабутиламонію гідросульфату *P*, попередньо доведений до рН 7.0 аміаку розчином концентрованим *P*, – 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 8.5 %. 1.000 г порошку таблеток сушать за температури 105 °С 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 *P1*, витримують в ультразвуковій бані, доводять тим самим розчинником до об'єму 100.0 мл і центрифугують. 1 мл надосадової рідини доводять хлористоводневою кислотою розведеною *P1* до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (а). Готують розчин із концентрацією 0.08 мг/мл **ФСЗ ДФУ доксицикліну хіклату** або *doxycycline hyclate BPCRS* у хлористоводневій кислоті розведеної *P1*.

Розчин порівняння (б). Готують розчин із концентрацією 0.5 мг/мл **ФСЗ доксицикліну для перевірки придатності хроматографічної системи** у хлористоводневій кислоті розведеної *P1*.

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 BPCRS*.

1) Наприклад, XTerra RP18.

ДОМІШКИ

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

Монографію розроблено на основі монографії Doxusuciline Tablets Британської Фармакопеї.