**Зидовудин ФС**

**Зидовудин**

**Zidovudinum Взамен ФС 42-3412-97**

1-(3-Азидо-2,3-дидезокси-β-D-*эритро*-пенто­фу­ра­но­зил)-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C10H13N5O4 | М.м. 267,24 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % зидовудина C10H13N5O4 в пересчете на безводное и свободное от остаточных растворителей и этанола вещество.

**Описание**. От белого до белого с коричневатым оттенком кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

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

**Подлинность**. *1. ИК-спектрометрия*. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца зидовудина. Если спектры различаются, то субстанцию и стандартный образец зидовудина по отдельности растворяют в минимальном количестве воды, упаривают в вакууме, высушивают в вакуумном эксикаторе над фосфора(V) оксидом и снимают спектры повторно.

*2. ВХЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме *испытуемого раствора* должно соответствовать времени удерживания основного вещества на хроматограмме *раствора стандартного образца* (испытание «Количественное определение»).

**Удельное вращение**. От +60,5 до +63,0 в пересчете на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество (1 % раствор субстанции в спирте 96 %; ОФС «Поляриметрия»).

**\*\*Прозрачность раствора**. Раствор 0,25 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*\*Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном BY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 5,0 до 7,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. *Все растворы готовят непосредственно перед использованием*.

*1. Трифенилметанол и другие примеси*. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол–хлороформ 1:9.

*Испытуемый раствор*. Около 0,200 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. Около 10,0 мг стандартного образца зидовудина и около 10,0 мг трифенилметанола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б*. 5,0 мл *раствора сравнения А* помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения В*. 2,0 мл *раствора сравнения А* помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор карбазола*. 0,5 г карбазола растворяют в 95 мл спирта 96 %, к полученному раствору осторожно прибавляют 5 мл концентрированной серной кислоты.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл *испытуемого раствора* (200 мкг), *раствора сравнения А* (по 1 мкг зидовудина и трифенилметанола), *раствора сравнения Б*  (по 0,5 мкг зидовудина и трифенилметанола) и *раствора сравнения В*  (по 0,2 мкг зидовудина и трифенилметанола). Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Затем пластинку опрыскивают раствором карбазола, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном освещении.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме *раствора сравнения В* в УФ-свете чётко видна зона адсорбции (зидовудин) и при дневном освещении (после опрыскивания) – зона адсорбции желтоватого цвета со значением Rf около 2,3 относительно зидовудина (трифенилметанол).

Количество любой примеси кроме трифенилметанола оценивают сравнивая её зону адсорбции до опрыскивания на хроматограмме *испытуемого раствора* с зоной адсорбции зидовудина на хроматограммах *растворов сравнения А* (соответствует 0,5 %), *Б* (соответствует 0,25 %) и *В* (соответствует 0,1 %).

Количество трифенилметанола оценивают сравнивая её зону адсорбции после опрыскивания на хроматограмме *испытуемого раствора* с зоной адсорбции трифенилметанола на хроматограммах *растворов сравнения А* (соответствует 0,5 %), *Б* (соответствует 0,25 %) и *В* (соответствует 0,1 %).

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме *испытуемого раствора* содержание любой примеси не должно превышать 0,5 %.

*2. Примеси B и C зидовудина*. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол–вода 200:800.

*Испытуемый раствор*. Около 10,0 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора до метки тем же растворителем.

*Раствор стандартного образца*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца зидовудина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B зидовудина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси C*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C зидовудина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл *раствора стандартного образца*, 1,0 мл *раствора стандартного образца примеси B* 1,0 мл *раствора стандартного образца примеси C*. Доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы А*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл *раствора сравнения* и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы Б*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл *раствора сравнения* и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание:

примесь B: 1-(3-хлор-2,3-дидезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (CAS 25526-94-7);

примесь C: 5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (CAS 65-71-4).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин |

Хроматографируют *испытуемый раствор*, *раствор сравнения* и *растворы для проверки пригодности хроматографической системы А* и *Б*.

*Относительные времена удерживания*. Зидовудин – 1; примесь C – около 0,25; примесь B – около 1,17.

*Пригодность хроматографической системы*:

на *хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы А*:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси B должно быть не менее 10;

на *хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы Б*:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси C должно быть не менее 10;

на хроматограмме *раствора сравнения*:

– *разрешение (R)* между пиками зидовудина и примеси B должно быть не менее 1,2;

– *фактор асимметрии* (*AS*) пика зидовудина должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика зидовудина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание примесей B и C в процентах (*Xi*) рассчитывают по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙100}{S}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика примеси B или примеси C на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S* | − | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примесей*:

– примесь C не более 2,0 %;

– примесь B не более 1,0 %;

Суммарное содержание всех примесей, определённых по методам 1 и 2, не должно превышать 3,0 %.

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

**Сульфатная зола**. Не более 0,25 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001%. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**\*\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 1,0 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙100∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙250}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

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

**Хранение**. В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

\*Приводится для информации

\*\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.