**Невирапин ФС**

**Невирапин**

**Nevirapinum Вводится впервые**

4-Метил-11-циклопропил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]диазепин-6-он



|  |  |
| --- | --- |
| C15H14N4O | М.м. 266,30 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % невирапина C15H14N4O в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Умеренно растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектр.* 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 невирапина.

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

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор*. 2,88 г дигидрофосфата аммония растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора 0,1 М раствором гидроксида натрия потенциометрически до 5,0 и доводят объем раствора водой до 1 л.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил–буферный раствор 200:800.

*Испытуемый раствор.* Около 24 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 3 мл ацетонитрила и 60 мл ПФ, перемешивают на ультразвуковой бане до растворения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца невирапина*. Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца невирапина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 3 мл ацетонитрила и 60 мл ПФ, перемешивают на ультразвуковой бане до растворения и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора 78 ч.

*Раствор сравнения*. 1,0 мл раствора стандартного образца невирапина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки. 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A*. Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца примеси A невирапина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила и 25 мл ПФ, перемешивают на ультразвуковой бане до растворения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B*. Около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B невирапина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила и 25 мл ПФ, перемешивают на ультразвуковой бане до растворения и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 1,5 мл раствора сравнения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 3,0 мл раствора стандартного образца невирапина, 3,0 мл раствора стандартного образца примеси A и 6,0 мл раствора стандартного образца примеси B помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечания:

примесь A: 4-метил-11-этил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]диазепин-6-он, CAS 133627-17-5;

примесь B: 4-метил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]ди­азепин-6-он, CAS 287980-84-1;

примесь C: 4-метил-11-пропил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]диазепин-6-он, CAS 287980-85-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 × 0,46 см, силикагель алкиламидный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 80 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и растворы для проверки чувствительности и пригодности хроматографической системы.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков используются хроматограмма раствора для проверки пригодности хроматографической системы Б и относительные времена удерживания соединений.

*Относительные времена удерживания соединений*. Невирапин – 1 (около 7,5 мин); примесь B – около 0,7; примесь A – около 1,5; примесь C – около 2,8.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующими уточнениями.

– на хроматограмме для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика невирапина должно быть не менее 10;

на хроматограмме для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками примеси B и невирапина должно быть не менее 4,0;

– *разрешение (R)* между пиками невирапина и примеси A должно быть не менее 6,0;

на хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) невирапина должен быть не более 2,0;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику невирапина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания, площадь пика примеси B умножается на 0,77.

Содержание каждой примеси в субстанции в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙100∙5∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙50}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика *i*-ой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика невирапина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца невирапина, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание невирапина в стандартном образце невирапина, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

примеси A, B и C – не более 0,2 % каждая;

любая другая примесь – не более 0,1 % каждая;

суммарное содержание примесей – не более 0,6 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,015 %).

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (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 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

*Испытуемый раствор.* 3,0 мл испытуемого раствора (испытание «Родственные примеси») помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца*. 3,0 мл раствора стандартного образца невирапина (испытание «Родственные примеси») помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

Время хроматографирования 30 мин.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца.

Содержание невирапина C15H14N4O в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X\_{i}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙25∙3∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙3∙100∙25∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

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

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