**Зидовудин, капсулы ФС**

**Зидовудин, капсулы Взамен ФС 42-3413-97**

 **ВФС 42-3568-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат зидовудин, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества зидовудина C10H13N5O4.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Капсулы».

**Подлинность.**

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

*2. Спектрофотометрия*. Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца зидовудина в области длин волн от 240 до 280 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещают одну капсулу, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации зидовудина 0,017 мг/мл.

*Раствор стандартного образца зидовудина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 17 мг (точная навеска) стандартного образца зидовудина, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца зидовудина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество зидовудина, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙5∙F∙P}{A\_{0}∙100∙50∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙9∙F∙P}{A\_{0}∙10∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца зидовудина; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца зидовудина, мг; |
|  | *P* | – | содержание зидовудина в стандартном образце зидовудина, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное содержание зидовудина в одной капсуле, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) зидовудина C10H13N5O4.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол – вода 25:75.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 50 мг зидовудина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси С.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 2,0 мг примеси С зидовудина (тимина) и растворяют в метаноле, при необходимости обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 2,0 мг стандартного образца примеси B зидовудина, и растворяют в метаноле, при необходимости обрабатывая ультразвуком. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10,0 мг стандартного образца зидовудина, растворяют в 5 мл ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, прибавляют по 1,0 мл раствора примеси С и раствора стандартного образца примеси B и доводят объём раствора ПФ 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 (тимин), CAS 65-71-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 70 мин. |

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

*Относительные времена удерживания компонентов:* примесь C – около 0,33; примесь B – около 1,15.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками зидовудина и примеси B должно быть не менее 1,5.

*Факторы отклика.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей делятся на соответствующие факторы отклика: примесь C – 1,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– исправленная площадь пика примеси C не должна превышать более чем в 15 раз площадь пика зидовудина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать более чем в 2 раза площадь пика зидовудина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 20 раз площадь пика зидовудина на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики ПФ, пики с относительным временем удерживания более 2,0 и пики, площадь которых менее 0,5 площади пика зидовудина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Примесь B является технологической примесью фармацевтической субстанции зидовудина и к продуктам его деструкции не относится. Она приводятся в статье для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого капсул, содержащую около 0,1 г зидовудина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 40 мл метанола, перемешивают в течение 30 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл переносят 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца зидовудина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца зидовудина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца зидовудина.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца зидовудина:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика зидовудина должно быть не более 2,0 % (не менее 6 определений);

Содержание зидовудина C10H13N5O4 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙200∙25∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика зидовудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика зидовудина на хроматограмме раствора стандартного образца зидовудина; |
|  | *a1* | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца зидовудина, мг; |
|  | *P* | − | содержание зидовудина в стандартном образце зидовудина, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество зидовудина в одной капсуле, мг. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.