**Зидовудин, ФС**

**раствор для приема внутрь Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат зидовудин, раствор для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и ниже приведенным требованиям.

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

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Подлинность.**

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

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 320 нм должен иметь максимум при 267 нм.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, содержащий 10 мг зидовудина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором натрия гидроксида до метки.

*Раствор сравнения.* 0,1 М раствор натрия гидроксида.

**рН.** От 3,0 до 5,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность**. От 1,190 до 1,220 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

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

*0,04 М раствор натрия ацетата.* В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 5,44 г натрия ацетата, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза*. Смесь метанол – ацетонитрил – уксусная кислота ледяная – 0,04 М раствор натрия ацетата 50:10:2:940.

*Растворитель.* Метанол – ПФ 30:70.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, содержащую около 50 мг зидовудина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца зидовудина (А).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца зидовудина, растворяют в 60 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца зидовудина (Б).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца зидовудина (А), растворяют в 60 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 15,0 мг примеси С зидовудина (тимина) и 5,0 мг стандартного образца примеси B зидовудина 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 50,0 мг стандартного образца зидовудина, прибавляют 2,0 мл стандартного раствора, 1,0 мл метанола и обрабатывают ультразвуком до растворения. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же 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 |  | 10 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |
| Время хроматографирования |  | 1,5-кратное от времени удерживания зидовудина. |

Хроматографируют растворитель, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца зидовудина (Б) 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 1,4.

*Факторы отклика.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей делятся на соответствующие факторы отклика: примесь C – 1,9.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси в процентах (Х) от заявленного количества зидовудина вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика зидовудина на хроматограмме раствора стандартного образца зидовудина (Б); |
|  | *a1* | − | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца зидовудина, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание зидовудина в стандартном образце зидовудина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание зидовудина в препарате, мг/мл. |

Содержание примесей в препарате должно быть:

– примесь C – не более 3,0 %;

– любая неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

– сумма примесей – не более 5,0 %.

Не учитывают пики растворителя и пики 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.

**Извлекаемый объем**. В соответствии ОФС «Извлекаемый объем».

**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 препарата, содержащую около 10 мг зидовудина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца зидовудина (А).

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора А:

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

– *эффективность* *хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику зидовудина должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) зидовудина должен быть не более 2,0.

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

******

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика зидовудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика зидовудина на хроматограмме раствора стандартного образца зидовудина (А); |
|  | *a1* | − | навеска препарата, г; |
|  | *а0* | − | навеска стандартного образца зидовудина, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание зидовудина в стандартном образце зидовудина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание зидовудина в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.

\*В случае, если содержание какой-либо неидентифицированной примеси или их сумма влияет на установленные нормы, превышая их, то анализируют «Раствор плацебо». Для приготовления плацебо используют навески всех вспомогательных веществ в том же соотношении, как и при приготовлении препарата. Для проведения испытания готовят «Раствор плацебо» по той же схеме, как описано для «Испытуемого раствора».