**Ламивудин ФС**

**Ламивудин**

**Lamivudinum Вводится впервые**

4-Амино-1-[(2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он



|  |  |
| --- | --- |
| C8H11N3O3S | М.м. 229,26 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ламивудина C8H11N3O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

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

**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 ламивудина.

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

**Температура плавления.** От 172,0 до 178,0 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Удельное вращение.** От –92,5 до –98,0 в пересчете на безводное, не содержащее остаточных органических растворителей вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Удельный показатель поглощения.** Не более 0,0015 при длине волны 440 нм (5 % раствор в воде, кювета с толщиной слоя 4 см, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Родственные примеси**

***1. Энантиомер ламивудина.*** Не более 0,3 %. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин – 2-пропанол – этанол 1:100:900. Срок годности раствора – 7 дней при хранении при комнатной температуре.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФдо метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 2,5 мг стандартного образца смеси ламивудина для проверки разрешения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель с иммобилизованным целлюлоза-трис(3,5-дихлорфенилкарбамат) полимером для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Перед началом хроматографирования колонку уравновешивают ПФ в течение 30 мин при скорости потока 0,5 мл/мин.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Порядок выхода компонентов: энантиомер ламивудина, ламивудин.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками энантиомера ламивудина и ламивудина должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) ламивудина должен быть не более 2,0;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ламивудина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание энантиомера ламивудина в субстанции в процентах $(Х)$ вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | – | площадь пика энантиомера ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$\sum\_{i=1}^{n}S\_{i}$$ | – | суммарная площадь пиков ламивудина и энантиомера ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора. |

***2. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Аммония ацетата раствор 0,025 М.* 1,9 г аммония ацетата помещают в химический стакан вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды, доводят pH раствора уксусной кислотой потенциометрически до 3,8±0,1. Содержимое стакана переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза. Метанол – 0,025 М раствор аммония ацетата 5:95. Срок годности раствора – 7 дней при хранении при комнатной температуре.

*Испытуемый раствор.* Около 20 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца ламивудина.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца ламивудина и доводят объем раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 10 мг стандартного образца смеси ламивудина для проверки разрешения, содержащего ламивудин и ламивудина диастереомер, помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 277 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

Порядок выхода компонентов:

- на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы: примесь с относительным временем удерживания 0,9, ламивудин;

- на хроматограмме раствора сравнения: ламивудин, салициловая кислота.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками ламивудина и примеси с относительным временем удерживания 0,9 должно быть не менее 1,5;

на хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика каждого пика должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ламивудина, должно быть не более 5,0 %;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика салициловой кислоты, рассчитанное по шести последовательным хроматограммам, должно быть не более 15,0 %.

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику ламивудина, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику салициловой кислоты, должна быть не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание примесей с относительным временем удерживания около 0,4 и около 0,9, а также любой неидентифицированной примеси в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и не содержащее органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S∙a\_{0}∙P∙1∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙(100-W)}=\frac{S∙a\_{0}∙P∙0,001∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика ламивудина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца ламивудина, мг; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %. |

Содержание салициловой кислоты в субстанции в процентах (Х) в пересчёте на безводное и не содержащее органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S∙a\_{0}∙P∙1∙10∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙(100-W)}=\frac{S∙a\_{0}∙P∙0,004∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S$$ | − | площадь пика салициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика салициловой кислоты на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска стандартного образца ламивудина, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$W$$ | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | − | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь с относительным временем удерживания около 0,4 – не более 0,2 %;

- примесь с относительным временем удерживания около 0,9 – не более 0,2 %;

- салициловая кислота – не более 0,1 %;

- любая не идентифицированная – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,6 %.

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 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. *2. Другие примеси*» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца.

Пригодность *хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора стандартного образца:

- *фактор асимметрии* пика ламивудина должен быть не более 2,0;

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

Содержание ламивудина C8H11N3O3S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

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

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

Хранение. В защищённом от света месте.