**Ламивудин, таблетки ФС**

**Ламивудин, таблетки**

**Lamivudinum tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ламивудин, таблетки (таблетки, таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ламивудина C8H11N3O3S.

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

**Подлинность***. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ламивудина на хроматограмме раствора стандартного образца ламивудина (раздел «Родственные примеси»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости дополнительно разводят полученный раствор до ожидаемой концентрации 6,4 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца ламивудина*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 8 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина, растворяют в 20 мл среды растворения и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество ламивудина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*), вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙F∙P}{A\_{0}∙50∙25∙1∙L}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙18∙F∙P}{A\_{0}∙L∙25}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *A1* | - | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | - | оптическая плотность раствора стандартного образца ламивудина; |
|  | *а0* | - | навеска стандартного образца ламивудина, мг; |
|  | *F* | - | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | - | заявленное количество ламивудина в одной таблетке, мг; |
|  | *Р* | - | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %. |

Через 45 мин в среду растворения должно перейти не менее 80 % (Q) от заявленного количества ламивудина C8H11N3O3S.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,9 г аммония ацетата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН кислотой уксусной ледяной до 3,8±0,1, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 5:95.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 150 мг ламивудина, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком, охлаждают, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первую порцию фильтрата. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3 мл фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,2 мг стандартного образца ламивудина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А и В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

Примечание.

Примесь А: *rac*-(2*R*,5*S*)-5-[4-амино-2-оксо-5-фторпиримидин-1(2*H*)-ил]-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота, CAS 173602-25-0;

Примесь В: 4-амино-1-[(2*R*,5*R*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он, CAS 139757-68-9 и 4-амино-1-[(2*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он, CAS 136846-20-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 ×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 277 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Ламивудин – 1 (около 9 мин); примесь А – около 0,39; примесь В – около 0,92.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси В и ламивудина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ламивудина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по пику ламивудина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать 1,5 площади пика ламивудина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь пика ламивудина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь пика ламивудина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики с площадью менее площади пика ламивудина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность массы.** В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими уточнениями:

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 150 мг ламивудина, прибавляют 50 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком, охлаждают, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первую порцию фильтрата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3 мл фильтрата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ламивудина.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ламивудина и испытуемый раствор.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 277 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца ламивудина :

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

*˗ относительное стандартное отклонение* площади пика ламивудина должно быть не более 2,0 %;

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

Содержание ламивудина C8H11N3O3Sв одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙20∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙3∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙3∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме раствора стандартного образца ламивудина; |
|  | *а1* | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ламивудина, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *P* | – | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %; |
|  | $$L$$ | – | заявленное количество ламивудина в одной таблетке, мг. |

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