|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Атазанавира сульфат, капсулы** |  | **ФС** |
| **Атазанавир, капсулы** |  |  |
| **Atazanaviri sulfas capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат атазанавира сульфат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит атазанавира сульфат в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества атазанавира C38H52N6O7.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика атазанавира на хроматограмме раствора стандартного образца атазанавира сульфата (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество атазанавира, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,025 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации атазанавира около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца атазанавира сульфата.* Около 28,5 мг (точная навеска) стандартного образца атазанавира сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл среды растворения, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Срок годности раствора – 8 ч при комнатной температуре.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца атазанавира сульфата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 300 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца атазанавира сульфата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца атазанавира сульфата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество атазанавира в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание атазанавира сульфата в стандартном образце атазанавира сульфата, %; |
|  | *704,9* | **–** | молекулярная масса атазанавира; |
|  | *802,9* | **–** | молекулярная масса атазанавира сульфата. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) атазанавира C38H52N6O7 от заявленного количества.

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

*Растворитель.* Вода—метанол 90:10.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,72 г дикалия гидрофосфата, растворяют в воде, доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,50±0,05. Доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 100 мг атазанавира, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. Срок годности раствора – 8 ч при комнатной температуре.

*Раствор стандартного образца атазанавира сульфата.* Около 28,5 мг (точная навеска) стандартного образца атазанавира сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 24 ч при комнатной температуре.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца смеси атазанавира и *R,S,S,S*-диастереомера, прибавляют 2 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют сразу.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца атазанавира сульфата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 2,7 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 73→60 | 27→40 |
| 10–30 | 60→50  | 40→50 |
| 30–45 | 50→30 | 50→70 |
| 45–50 |  30 |  70 |
| 50–52 |  30→73 |  70→27 |
| 52–60 |  73 |  27 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца атазанавира сульфата, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

Время удерживания пика атазанавира составляет около 19 мин; относительное время удерживания пика *R,S,S,S*-диастереомера – около 0,97.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками *R,S,S,S*-диастереомера атазанавира и атазанавира должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца атазанавира сульфата:

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

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

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

Содержание каждой из примесей в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·1·5·704,9}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·50·25·802,9}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,007}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика атазанавира на хроматограмме раствора стандартного образца атазанавира сульфата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца атазанавира сульфата, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество атазанавира в одной капсуле, мг; |
|  | *P* | − | содержание атазанавира сульфата в стандартном образце атазанавира сульфата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *704,9* | – | молекулярная масса атазанавира; |
|  | *802,9* | – | молекулярная масса атазанавира сульфата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель А.* В 1000 мл воды растворяют 2,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной.

*Растворитель Б.* Метанол—вода 1:1.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—вода—трифторуксусная кислота 500:500:1.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 50 мг атазанавира, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл растворителя А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки. Раствор используют сразу.

*Раствор стандартного образца атазанавира сульфата.* Около 28,5 мг (точная навеска) стандартного образца атазанавира сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем Б до метки. Срок годности раствора – 8 ч при комнатной температуре.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 300 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца атазанавира сульфата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца атазанавира сульфата:

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

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

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

Содержание атазанавира C38H52N6O7 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250·20·5·704,9}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50·25·10·802,9}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·1,7558}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика атазанавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика атазанавира на хроматограмме раствора стандартного образца атазанавира сульфата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца атазанавира сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание атазанавира сульфата в стандартном образце атазанавира сульфата, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество атазанавира в одной капсуле, мг; |
|  | *704,9* | **–** | молекулярная масса атазанавира; |
|  | *802,9* | **–** | молекулярная масса атазанавира сульфата. |

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