**Энтекавир, таблетки ФС**

**Энтекавир, таблетки**

**Entecavirum, tabulettae Вводится впервые**

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

Cодержит не менее 85 % и не более 115 % от заявленного количества энтекавира C12H15N5O3.

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

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

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Буферный раствор; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 6,8 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН натрия гидроксида раствором 1 М до 6,80±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации энтекавира около 0,0005 мг/мл.

*Подвижная фаза (ПФА).* Ацетонитрил—вода 80:920.

*Раствор стандартного образца энтекавира моногидрата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10,7 мг (точная навеска) стандартного образца энтекавира моногидрата, растворяют в среде растворения, обрабатывают ультразвуком до полного растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 мм × 4,6 мм, силикагель, октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания пика энтекавира. |

Хроматографируют раствор стандартного образца энтекавира моногидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца энтекавира моногидрата:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) энтекавира должен быть от 0,8 до 1,5;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику энтекавира, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок;

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

Количество энтекавира, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

;

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика энтекавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика энтекавира на хроматограмме раствора стандартного образца энтекавира моногидрата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца энтекавира моногидрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание энтекавира в стандартном образце энтекавира моногидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество энтекавира в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) энтекавира C12H15N5O3.

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

*Растворитель.* 0,01 М раствор хлористоводородной кислоты.

*Подвижная фаза (ПФА).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил—вода 1:10:990.

*Подвижная фаза (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил—вода 1:300:700.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 2,5 мг энтекавира, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, центрифугируют при 3000 об/мин 10 минут и фильтруют.

*Раствор стандартного образца энтекавира моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 53,2 мг (точная навеска) стандартного образца энтекавира моногидрата, прибавляют 50 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 100 мм × 4,6 мм, силикагель, октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы |  | 75 мкл. |

*Режим хроматографирования.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3,5 | 100 | 0 |
| 3,5 – 21 | 100 → 69 | 0 → 31 |
| 21 – 24 | 69 → 51 | 61 → 49 |
| 24 – 27 | 51 → 0 | 49 → 100 |
| 27 – 28 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 28 – 35 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор стандартного образца энтекавира моногидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца энтекавира моногидрата:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) энтекавира должен быть от 0,8 до 1,5;

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

*Допустимое содержание примесей*:

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:



где: *Si* – площадь (высота) *i*-го пика;

 * –* сумма площадей всех пиков на хроматограмме.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика энтекавира на хроматограмме растворастандартного образца энтекавира моногидрата (менее 0,1 %).

Любой примеси должно быть не более 0,5 %, суммы примесей – не более 2,0 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают одну таблетку, прибавляют 40 мл  растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 минут и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации энтекавира около 0,01 мг/мл. Полученный раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин и фильтруют.

Содержание энтекавира в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика энтекавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика энтекавира на хроматограмме раствора стандартного образца энтекавира моногидрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца энтекавира моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание энтекавира в стандартном образце энтекавира моногидрата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание энтекавира в одной таблетке, мг. |

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

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

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика энтекавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика энтекавира на хроматограмме раствора стандартного образца энтекавира моногидрата; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца энтекавира моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание энтекавира в стандартном образце энтекавира моногидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание энтекавира в одной таблетке, мг. |

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