МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Тенофовира дизопроксила фумарат, ФС**

**таблетки**

**Тенофовир, таблетки**

**Tenofoviri disoproxili fumaratis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат тенофовир, 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 тенофовира дизопроксила фумарата C19H30N5O10P·C4H4O4.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика тенофовира дизопроксила фумарата на хроматограмме раствора стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата в области от 220 до 320 нм должен иметь максимум при 260 нм (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество тенофовира дизопроксила фумарата, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*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. Полученный раствор разводят средой растворения до концентрации тенофовира дизопроксила фумарата около 0,03 мг/мл.

*Раствор стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 33 мг стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата, растворяют в 90 мл среды растворения и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора,раствора стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество тенофовира дизопроксила фумарата, перешедшее в раствор, в процентах (Х), вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙900∙F}{A\_{0}∙100∙L}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙9∙P∙F}{A\_{0}∙L}$$

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

# Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) тенофовира дизопроксила фумарата C19H30N5O10P•C4H4O4.

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают около 3,58 г динатрия гидрофосфата, прибавляют 800 мл воды, перемешивают, доводят рН раствора до 5,5±0,05 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* 2-Метил-2-пропанол—метанол—буферный раствор 10:110: 280.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* 2-Метил-2-пропанол—буферный раствор—метанол 10:120:270.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 250 мг тенофовира дизопроксила фумарата, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, встряхивают с 350 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг (точная навеска) тенофовира дизопроксила фумарата, растворяют в 90 мл ПФА, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 1,5 мг (точная навеска) стандартного образца тенофовира и около 1,5 мг (точная навеска) стандартного образца аденина, растворяют в 90 мл ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата и доводят объём раствора ПФА до метки.

Примечание.

Тенофовир: ({[(2*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая кислота, CAS 147127-20-6;

аденин: 9*H*-пурин-6-амин, CAS 73-24-5;

тенофовир изопроксил моноэфир: ({[(пропан-2-илокси)карбонил]окси}метил)({[(2*R*)-1-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфонат), CAS 211364-69-1;

тенофовир изопроксил димер: тетракис({[(пропан-2-илокси)карбонил]окси}метил)метиленбис[азандиил-9*H*-пурин-6,9-диил(2*R*)-1,2-пропандиилоксиметилен]бис(фосфонат), CAS 1093279-76-5.

*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, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Температура образца | 4 ºС. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2  | 100 | 0  |
| 2 – 30  | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 30 – 45  | 0 | 100 |
| 45 – 50  | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 50 – 60  | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, испытуемый раствор, раствор стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата.

*Относительное время удерживания соединений*. Тенофовира дизопроксила фумарата – 1 (около 24 мин); фумаровой кислоты – около 0,11; тенофовир – около 0,13; аденин – около 0,15; тенофовир изопроксил моноэфир – около 0,24; тенофовир изопроксил димер – около 1,76.

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками тенофовира и аденина должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата:

- *фактор асимметрии* (*AS*) пика тенофовира изопроксила фумарата должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пиков тенофовира дизопроксила фумарата должно быть не более 10,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по пику тенофовира дизопроксила фумарата, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: тенофовир – 0,48; аденин – 0,23; тенофовира изопроксила моноэфир – 0,67.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙500∙G∙P}{S\_{0}∙100∙100∙a\_{1}∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙0,05}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика тенофовира дизопроксила на хроматограмме раствора стандартного образца тенофовира дизопроксила фумарата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток тенофовира, мг |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца тенофовира изопроксила фумарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание тенофовира изопроксила фумаратав стандартном образце тенофовира изопроксила фумарата, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание тенофовира изопроксила фумарата в одной таблетке, мг. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг |

*Допустимое содержание примесей*

*-*тенофовир – не более 0,2 %;

- аденин – не более 0,2 %;

- тенофовир изопроксил моноэфир – не более 3,0 %;

- тенофовир изопроксил димер – не более 0,75 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 % каждая;

- суммарное содержание всех примесей – не более 4,0 %.

При расчете содержания примесей не учитывают пики фумаровой кислоты, пики технологических примесей тенофовира дизопроксила, пики по площади меньше, чем пик тенофовира дизопроксила на хроматограмме раствора для проверки чувствительности (0,02%).

**Вода.** Не более 5,5 % (ОФС «Определение воды», метод К. Фишера). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток.

**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»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1 мл триэтиламина, прибавляют 300 мл воды, перемешивают, доводят объём раствора водой до метки и доводят рН раствора до 6,0±0,05 ортофосфорной кислотой или триэтиламином потенциометрически.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 550:450.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:9.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 150 мг тенофовира изопроксила фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, встряхивают с 30 мл хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца тенофовира изопроксила фумарата*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца тенофовира изопроксила фумарата, прибавляют 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца тенофовира изопроксила фумарата:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пиков тенофовира дизопроксила фумарата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

Содержание тенофовира дизопроксила фумарата C19H30N5O10P·C4H4O4 в таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙50∙5∙G∙P∙}{S\_{0}∙25∙a\_{1}∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

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