МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эфавиренз, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Эфавиренз, таблетки**  |  |  |
| **Efavirenzi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 92,0 % и не более 108,0 % от заявленного количества эфавиренза C14H9ClF3NO2.

**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 эфавиренза на хроматограмме раствора стандартного образца эфавиренза (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | раствор натрия лаурилсульфата 2,0 %; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Раствор натрия лаурилсульфата 2,0 %.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 20,0 г натрия лаурилсульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*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 полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации эфавиренза около 0,012 мг/мл.

*Раствор стандартного образца эфавиренза.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 30 мг (точная навеска) стандартного образца эфавиренза, растворяют в 1 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца эфавиренза на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 247 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1∙1000∙F∙P}{A\_{0}∙50∙50∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{A\_{0}∙2,5∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца эфавиренза; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца эфавиренза, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эфавиренза в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание эфавиренза в стандартном образце эфавиренза, %. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) эфавиренза C14H9ClF3NO2.

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

Все растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными. Используют только свежеоткрытую трифторуксусную кислоту со сроком хранения не более 6 мес.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифтоуксусная кислота—метанол—вода 0,5:100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Трифтоуксусная кислота—метанол—вода 0,5:900:100.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 100 мг эфавиренза, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эфавиренза.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 6,3 мг (точная навеска) стандартного образца эфавиренза, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг стандартного образца эфавиренза и 0,5 мг стандартного образца примеси B эфавиренза, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл раствора стандартного образца эфавиренза и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии (1), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–16 | 60 → 50 | 40 → 50 |
| 16–23 | 50 → 35 | 50 → 65 |
| 23–28 | 35 → 30 | 65 → 70 |
| 28–29 | 30 → 20 | 70 → 80 |
| 29–31 | 20 | 80 |
| 31–32 | 20 → 60 | 80 → 40 |
| 32–40 | 60 | 40 |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Относительные времена удерживания (RRT) приведены в таблице 1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси В и эфавиренза должно быть не менее 1,2.

На хроматограмме раствора стандартного образца эфавиренза:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) эфавиренза должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика эфавиренза должно быть не более 5,0 % (6 определений);

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

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

*Фактор отклика.* Для расчёта содержания площади пиков примесей делятся на соответствующие факторы отклика. Факторы отклика приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика родственных примесей эфавиренза

| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | Индекс | RRT | Фактор отклика |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Аминоспирт эфавиренза | (2*S*)-2-[2-Амино-5-хлорфенил]-1,1,1-трифтор-4-циклопропилбут-3-ин-2-ол | CAS 209414-27-7 | Около 0,48 | 0,26 |
| Этеновый аналог эфавиренза (Примесь B) | (4*S*)-4-(Трифторметил)-6-хлор-4-[(*E*)-циклопропилэтенил]-1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-он | CAS 440124-96-9 | Около 0,93 | – |
| Эфавиренз | – | – | 1 | – |
| Пент-3-ен-1-ин (транс) эфавиренз | (4*S*)-4-[(3*E*)-Пент-3-ен-1-ин-1-ил]-4-(трифторметил)-6-хлор-1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-он |  | Около 1,16 | – |
| Пент-3-ен-1-ин (цис) эфавиренз | (4*S*)-4-[(3*Z*)-Пент-3-ен-1-ин-1-ил]-4-(трифторметил)-6-хлор-1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-он |  | Около 1,16 | – |
| Пентенеин эфавиренза | 4*S*)-4-(3-Метил-3-ен-1-ин-1-ил]-4-(трифторметил)-6-хлор-1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-он |  | Около 1,16 | – |
| Пентиновый аналог эфавиренза | (4*S*)-4-(Пент-1-ин-1-ил)-4-(трифторметил)-6-хлор-1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-он | CAS 205755-86-8 | Около 1,20 | – |
| Метилэфавиренз | 4-[(2-Метилциклопропил)этинил]-4-(трифторметил)-6-хлор-1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-он | CAS 353270-76-5 | Около 1,28 | – |
| Аминоспирт метилкарбамат эфавиренза | Метил(*N*-{[(2*S*)-2-гидрокси-1,1,1-трифтор-4-циклопропилбут-3-ин-2-ил]-4-хлорфенил}карбамат) | CAS 211563-40-5 | Около 1,33 | – |
| Аналог хинолина | 4-(Трифторметил)-6-хлор-2-циклопропилхинолин | CAS 391860-73-4 | Около 1,45 | 2,0 |
| Амноспирт этилкарбамат эфавиренза | Этил(*N*-{[(2*S*)-2-гидрокси-1,1,1-трифтор-4-циклопропилбут-3-ин-2-ил]-4-хлорфенил}карбамат) | CAS 211563-41-6 | Около 1,53 | – |
| Амноспирт бис(этоксикарбонил) эфавиренза | Этил(*N*-{[(2*S*)-1,1,1-трифтор-4-циклопропил-2-[(этоксикарбонил)окси]бут-3-ин-2-ил]-4-хлорфенил}карбамат)[(2*S*)-1,1,1-Трифтор-2-{5-хлор-2-(этоксикарбоксамидо)фенил}-4-циклопропилбут-3-ин-2-ил](этил) карбонат |  | Около 1,63 | – |
| N-бензилэфавиренз | (4*S*)-1-[(4-Метоксифенил)метил]-4-(трифторметил)-6-хлор-4-(циклопропилэтинил)-1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-он | CAS 174819-21-7 | Около 1,80 | – |
| Бензоиламиноспирт эфавиренза | *N*-{2-[(2*S*)-2-Гидрокси-1,1,1-трифтор-4-циклопропилбут-3-ин-2-ил]-4-хлорфенил}-4-метоксибензамид | CAS 353270-77-6 | Около 1,90 | – |
| Аналог циклобутенилиндола | Этил[3-(трифторфенил)-5-хлор-2-(циклобут-2-ен-1-ил)индол-1-карбоксилат] |  | Около 2,18 | – |

Идентифицированные примеси (кроме аминоспирта эфавиренза и аналога хинолина) являются технологическими примесями фармацевтической субстанции эфавиренза и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

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

$$X=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙100∙1∙20∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙5∙100∙L}=\frac{S\_{i}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙L}$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

– аминоспирт эфавиренза – не более 0,25 %;

– аналог хинолина – не более 0,20 %;

– любая неидентифицированная примесь – не более 0,20 %;

– сумма примесей – не более 0,50 %.

Не учитывают пики менее 0,05 %.

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

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

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

Все растворы защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА—ПФБ 450:550.

*Раствор стандартного образца эфавиренза.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 6,3 мг (точная навеска) стандартного образца эфавиренза, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 7 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца эфавиренза и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Эфавиренз – около 5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца эфавиренза:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) эфавиренза должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание эфавиренза C14H9ClF3NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙20∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙5∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙16∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика эфавиренза на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика эфавиренза на хроматограмме раствора стандартного образца эфавиренза; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца эфавиренза, мг; |
|  | *P* | – | содержание эфавиренза в стандартном образце эфавиренза, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество эфавиренза в одной таблетке, мг. |

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