**Зидовудин, раствор для инфузий ФС**

**Зидовудин, раствор для инфузий**

**Zidovudini solution pro infusioni Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат зидовудин, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества зидовудина C10H13N5O4.

**Описание**. Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло-желтая жидкость.

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.*

*Растворитель.* Вода—метанол 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца зидовудина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца зидовудина (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 15,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Растворитель.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 350 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца зидовудина и иметь максимум при 265 нм и минимум при 234 нм.

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

**Прозрачность.** Опалесценция препарата не должна превышать эталон сравнения II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол—вода 200:800.

*Растворитель.* Вода—метанол 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий около 10 мг зидовудина, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца зидовудина*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца зидовудина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси B зидовудина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси C*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C зидовудина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси C и доводят объём раствора раствором стандартного образца зидовудина до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В и доводят объём раствора раствором стандартного образца зидовудина и до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца зидовудина 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.

Примечание:

Примесь B: 1-(3-хлор-2,3-дидезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (CAS 25526-94-7);

Примесь C: 5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (CAS 65-71-4).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 15-30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания*. Зидовудин – 1 (около 18 мин); примесь C – около 0,22.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками зидовудина и примеси B должно быть не менее 1,5.

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

Содержание примеси С в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика примеси С на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца примеси С, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание примеси С в стандартном образце примеси С, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество зидовудина в препарате, мг/мл. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в препарате в процентах *(Хi)* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | **–** | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S1* | **–** | площадь пика зидовудина на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь C – не более 3,0 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- сумма единичных неидентифицированных примесей – не более 1,0 %.

Примесь B является технологической примесью фармацевтической субстанции зидовудина и к продуктам его деструкции не относится. Она приводятся в статье для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мг зидовудина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца зидовудина.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца зидовудина, полученного в испытании «Родственные примеси» и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца зидовудина.

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

– *фактор асимметрии* (*As*) пика зидовудина должен быть не более 2,0;

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

Содержание зидовудина C10H13N5O4 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика зидовудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика зидовудина на хроматограмме раствора стандартного образца зидовудина; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца зидовудина, мг; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание зидовудина в стандартном образце зидовудина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество зидовудина в препарате, мг/мл. |

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