МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дарунавир, таблетки** |  | **ФС** |
| **Дарунавир, таблетки** |  |  |
| **Darunaviri tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дарунавир, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дарунавира C27H37N3O7S.

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

**Подлинность.** *Спектрофотометрия* (ОФС«Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 267 нм и минимум при 230 нм (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,05 М фосфатный буферный раствор рН 3,0, содержащий 2,0 % полисорбата-20; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин.  *Подвижная фаза* (*П* |

*Буферный раствор.* Около 7,8 г натрия дигидрофосфата дигидрата помещают в химический стакан вместимостью 1000 мл, прибавляют 900 мл воды и доводят рН раствора до 3,0± 0,1 фосфорной кислотой концентрированной. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объём раствора водой до метки.

*Среда растворения.* Около 20,0 г полисорбата-20 помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 900 мл буферного раствора 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 концентрации около 0,016 мг/мл. Срок годности раствора 6 часов.

*Раствор стандартного образца дарунавира.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца дарунавира помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Срок годности раствора 6 часов.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора дарунавира на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество дарунавира, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца дарунавира; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дарунавира, мг; |
|  | *Р* | **–** | содержание дарунавира в стандартном образце дарунавира, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дарунавира в одной таблетке, мг; |
|  | F | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % дарунавира C27H37N3O7S .

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Смешивают 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной с 1000 мл воды.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Смешивают 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной с 850 мл ацетонитрила и 150 мл метанола.

*Растворитель.* Ацетонитрил — Вода 3:7.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 55,5 мг дарунавира помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 25 мл воды и оставляют до выравнивания температуры суспензии с комнатной, доводят объём суспензии водой до метки. Срок годности раствора 8 часов.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг стандартного образца дарунавира, растворяют в 2,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора растворителем до метки. В коническую колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают в течение 15 мин при температуре 40 °С. Охлаждают раствор до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М. Срок годности раствора 8 часов.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0мл испытуемого раствора 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. Срок годности раствора 8 часов.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 75 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-5 | 70 | 30 |
| 5-15 | 70 → 50 | 30 → 50 |
| 15-25 | 50 | 50 |
| 25-40 | 50→ 40 | 50 → 60 |
| 40-45 | 40 | 60 |
| 45-55 | 40 → 25 | 60 → 75 |
| 55-60 | 25 | 75 |
| 60-65 | 25 → 70 | 75 → 30 |
| 65-75 | 70 | 30 |

Перед началом работы колонку уравновешивают в течение не менее 40 мин смесью ПФА—ПФБ 70:30 при скорости потока 1,0 мл/мин.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы должны присутствовать два пика: продукт разложения с относительным временем удерживания около 0,96 и дарунавир.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (Rs)* между пиками продукта разложения и дарунавиром должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) дарунавира должен быть не более 1,5;

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

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дарунавира должно быть не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика дарунавира должно быть не более 10,0 % (6 определения).

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования.

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь не более 0,2 %;

– суммарное содержание примесей – не более 0,5 %.

При расчёте содержания примесей не учитывают пики, присутствующие на хроматограмме растворителя, и примеси, содержание которых составляет менее 0,05 %.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 500 мл метанола, 50 мл буферного раствора рН 9,0 (1) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 166 мг дарунавира, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 170 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 минут, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 6 часов.

*Стандартный раствор.* Около 40 мг (точная навеска) стандартного образца дарунавира помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл растворителя и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 6 часов.

*Раствор сравнения*. Растворитель.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание дарунавира C27H37N3O7S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дарунавира, мг; |
|  | *Р* | **–** | содержание дарунавира в стандартном образце дарунавира, % |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дарунавира в одной таблетке, мг. |

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