МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ламивудин, раствор для приема внутрь** |  | **ФС** |
| **Ламивудин, раствор для приема внутрь** |  |  |
| **Lamivudini solutio ad usum internum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ламивудин, раствор для приема внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ламивудина C8H11N3O3S.

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

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

**рН.** От 5,7 до 6,3 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,0 г натрия гептансульфоната, растворяют в 900 мл воды, прибавляют 1,0 мл кислоты хлористоводородной концентрированной и 1,0 мл триэтиламина. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—ПФА 500:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 10:90.

*Испытуемый раствор*. Объём препарата, соответствующий около 10 мг ламивудина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ламивудина.* Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры 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 10 мл помещают 4 мг стандартного образца ламивудина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит ламивудин и примеси А и В), прибавляют 7 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг стандартного образца ламивудина, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры 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. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: *rac*-(2*R*,5*S*)-5-[4-амино-2-оксо-5-фторпиримидин-1(2*H*)-ил]-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота, CAS 173602-25-0.

Примесь В: 4-амино-1-[(2*R*,5*R*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он, CAS 139757-68-9 и 4-амино-1-[(2*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он, CAS 136846-20-3.

Примесь С: 2-гидроксибензолкарбоновая кислота, CAS 69-72-7.

Примесь Е: 4-аминопиримидин-2(1*H*)-он, CAS 71-30-7.

Примесь G: 4-амино-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-3-оксо-1,3*λ*4-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он.

Примесь Н: 4-амино-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-3-оксо-1,3*λ*4-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он, CAS 160552-54-5.

Примесь J: 1-[(2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 145986-07-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 277 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 100 → 60 | 0 → 40 |
| 20–30 | 60 → 10 | 40 → 90 |
| 30–33 | 10 | 90 |
| 33–34 | 10 → 100 | 90 → 0 |
| 34–50 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ламивудин – 1 (около 16 мин); примесь J – около 0,34; примесь Е – около 0,52; примесь G – около 0,61; примесь Н – около 0,63; примесь А – около 0,89; примесь В – около 0,94; примесь С – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и ламивудина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ламивудина должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца ламивудина:

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика ламивудина должно быть не более 5,0 %;

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ламивудина должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

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

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P}{S\_{0}∙100∙100∙V\_{1}∙L}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙400∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S*1 | – | площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме раствора стандартного образца ламивудина; |
|  | *V*1 | – | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца ламивудина, мг; |
|  | *P* | – | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ламивудина в препарате, мг/мл. |

Примеси А, В и С являются технологическими примесями фармацевтической субстанции ламивудин и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь J – не более 1,2 %;

- примесь Н – не более 0,6 %;

- любой другой идентифицированной примеси – не более 0,3 %;

- любой неидентифицированной примеси – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики с площадью менее площади пика ламивудина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объем.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используются свежеприготовленными.

*Буферный раствор рН 3,8.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,9 г аммония ацетата, растворяют в 900 мл воды, доводят значение рН до 3,80±0,05 кислотой уксусной ледяной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза.* Метанол—буферный раствор рН 3,8 1:19.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 10 мг ламивудина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца ламивудина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46  см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 35 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 277 нм; |
| Объём пробы |  | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ламивудина и испытуемый раствор.

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

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

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

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ламивудина должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание ламивудина C8H11N3O3S в препарате в процентах от заявленного количества *(X)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0} ∙50∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙50∙L}=\frac{S\_{1 }∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

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

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