МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Рилпивирина гидрохлорид,**

**таблетки ФС**

**Рилпивирин,**

**таблетки**

**Rilpivirini hydrochloridi**

**tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит рилпивирина гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рилпивирина C22H18N6.

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

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

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Полисорбат 20 0,5 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37,0±0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 60 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 5 г полисорбата 20, прибавляют около 900 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М, доводят рН раствора хлористоводородной кислотой концентрированной до 2,00±0,02 и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 60 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости раствор дополнительно разбавляют средой растворения до ожидаемой концентрации рилпивирина около 0,004 мг/мл.

*Раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 22 мг (точная навеска) стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, растворяют в 1 мл смеси ацетонитрил—вода 70:30 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.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество рилпивирина C22H18N6, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание рилпивирина гидрохлорида в стандартном образце рилпивирина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рилпивирина в одной таблетке, мг; |
|  | 366,42 | **–** | молекулярная масса рилпивирина; |
|  | 402,9 | **–** | молекулярная масса рилпивирина гидрохлорида. |

Через 60 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества рилпивирина C22H18N6.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* К раствору 3,0 г натрия октансульфоната в 1 л воды прибавляют 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил 30:70. Срок годности раствора – 24 ч.

*Растворитель.* Метанол—ацетонитрил 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 20 мг рилпивирина, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, добавляют 10 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин доводят до метки растворителем и фильтруют. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида.* Около 22 мг (точная навеска) стандартного образца рилпивирина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком в течение 2 мин, 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. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор Z-изомера рилпивирина гидрохлорида.* Около 1,0 мг *Z*-изомера рилпивирина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 5 мг стандартного образца рилпивирина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл и растворяют в 2 мл растворителя. Прибавляют 0,5 мл раствора *Z*-изомера и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 2,5 мл раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

*Z-*изомер:4-[(4-{2,6-диметил-4-[(1*Z*)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]анилино}пиримидин-2-ил)амино]бензонитрил, CAS 500287-94-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм |
| Температура колонки | 25 °С |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 290 нм |
| Объём пробы | 5 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 50→35 | 50→65 |
| 20–30 | 35→10 | 65→90 |
| 30–38 | 10 | 90 |
| 38–38,5 | 50 | 50 |
| 38,5–50 | 50 | 50 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

–*разрешение (RS)* между пиками рилпивирина и *Z-*изомера должно быть не менее 1,5;

–*фактор асимметрии пика (AS)* рилпивирина должен быть не более 2,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида:

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

–*эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рилпивирина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рилпивирина на хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание рилпивирина гидрохлорида в стандартном образце рилпивирина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество рилпивирина в одной таблетке, мг; |
|  | 366,42 | – | молекулярная масса рилпивирина; |
|  | 402,9 | – | молекулярная масса рилпивирина гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

− *Z*-изомер – не более 0,5 %;

− единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

− сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика рилпивирина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разбавляют растворителем до концентрации рилпивирина около 0,1 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание рилпивирина C22H18N6 в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика рилпивирина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика рилпивирина на хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание рилпивирина гидрохлорида в стандартном образце рилпивирина гидрохлорида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рилпивирина в одной таблетке, мг; |
|  | 366,42 | **–** | молекулярная масса рилпивирина; |
|  | 402,9 | **–** | молекулярная масса рилпивирина гидрохлорида. |

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 22 мг рилпивирина, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, добавляют 10 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, доводят до метки растворителем и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида.* Около 22 мг (точная навеска) стандартного образца рилпивирина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком в течение 2 мин, 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 32 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–18 | 45→30 | 55→70 |
| 18–20 | 30→10 | 70→90 |
| 20–25 | 10→45 | 90→55 |
| 25,1–32 | 45 | 55 |

Хроматографируют раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида:

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

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

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

Содержание рилпивирина C22H18N6 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика рилпивирина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика рилпивирина на хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание рилпивирина гидрохлорида в стандартном образце рилпивирина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество рилпивирина в одной таблетке, мг; |
|  | 366,42 | **–** | молекулярная масса рилпивирина; |
|  | 402,9 | **–** | молекулярная масса рилпивирина гидрохлорида. |

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