МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Саквинавира мезилат, таблетки ФС**

**Саквинавир, таблетки**

**Saquinaviri mesilatis tabulettae Вводится впервые**

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества саквинавира C38H50N6O5.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика саквинавира на хроматограмме раствора стандартного образца саквинавира мезилата (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен иметь максимум при 239 нм.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 20 мг саквинавира, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, встряхивают с метанолом, доводят объем раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объем раствора метанолом до метки.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Среда растворения.* Растворяют 5,82 г динатрия гидрофосфата безводного и 16,7 г лимонной кислоты в воде, доводят значение рН до 3,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*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 саквинавира около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца саквинавира мезилата.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца саквинавира мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 2,0 мл метанола, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объем раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца саквинавира мезилата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 300 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙F∙P·5∙670,8}{A\_{0}∙L∙50·25∙766,9}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P·3,6∙670,8}{A\_{0}∙L∙766,9}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца саквинавира мезилата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца саквинавира мезилата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание саквинавира мезилата в стандартном образце саквинавира мезилата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество саквинавира в одной таблетке, мг; |
|  | *670,8* | **–** | молекулярная масса саквинавира; |
|  | *766,9* | **–** | молекулярная масса саквинавира мезилата. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) саквинавира C38H50N6O5.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,0 г натрия гидроксида в воде, доводят значение рН до 1,80±0,05 хлорной кислотой, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 47:53.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 380:620.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 65 мг саквинавира, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца саквинавира для пригодности системы, содержащего примеси А, В, С и D, растворяют в 0,5 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А:(2*S*)-1-Амино-1-оксо-2-(хинолин-2-илкарбоксамидо)бутановая кислота, CAS 136465-98-0.

примесь В: Этил[(2*S*)-1-амино-1-оксо-2-(хинолин-2-илкарбоксамидо)бутаноат].

примесь С: (3*S*,4a*S*,8a*S*)-2-[(2*R*,3*S*)-3-Амино-2-гидрокси-4-фенилбутил]-*N*-*трет*-бутил декагидроизохинолин-3-карбоксамид, CAS 136522-17-3.

примесь D: (2*R*)-*N*1-[(2*S*,3*R*)-4-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-(*трет*-Бутилкарбамоил)окстагидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-3-гидрокси-1-фенилбутан-2-ил]-2-(хинолин-2-карбоксамидо)бутандиамид, PubChem 3000788.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика саквинавира. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 1 | 50 | 50 |
| 1 – 31 | 50 → 0 | 50 → 100 |
| 31 – 32 | 0 → 50 | 100 → 50 |
| 32 – 40 | 50 | 50 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Саквинавир – 1 (около 20 мин); примесь А – около 0,15; примесь В – около 0,30; примесь С – около 0,48; примесь D – около 0,98.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

‒ *разрешение (RS)* между пиками примеси D и саквинавира должно быть не менее 1,2;

‒ в случае неполного разделения пиков *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси D и саквинавира должно быть не менее 3,0;

‒ *фактор асимметрии пика (AS)* саквинавира должен быть не более 2,5;

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси А и В – 0,5; примесь С – 2,5.

*Допустимое содержание примесей*. Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования:

- единичной идентифицированной примеси – не более 0,2 %;

- единичной неидентифицированной примеси – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**Однородность дозирования.** 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.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил 450:550.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,12 г саквинавира мезилата, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 170 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца саквинавира мезилата.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца саквинавира мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца саквинавира мезилата.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца саквинавира мезилата:

− *фактор асимметрии пика* *(AS)* саквинавира должен быть не более 1,5;

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

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику саквинавира, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание саквинавира C38H50N6O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200·10·2∙670,8}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1·100·10∙766,9}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·4∙670,8}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙766,9}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика саквинавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика саквинавира на хроматограмме раствора стандартного образца саквинавира мезилата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца саквинавира мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание саквинавира мезилата в стандартном образце саквинавира мезилата, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, г; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество саквинавира в одной таблетке, мг; |
|  | *670,8* | **–** | молекулярная масса саквинавира; |
|  | *766,9* | **–** | молекулярная масса саквинавира мезилата. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.