**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ритонавир, таблетки** |  | **ФС** |
| **Ритонавир, таблетки** |  |  |
| **Ritonaviri tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ритонавира C37H48N6O5S2.

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

**Подлинность**

1. *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ*). Уксусная кислота ледяная—гептан—этилацетат 5:6:18.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 50 мг ритонавира, доводят объём раствора растворителем до метки, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 мин.

Раствор стандартного образца *ритонавира*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 10 мг стандартного образца ритонавира, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят 2 мкл испытуемого раствора (4 мкг) и 2 мкл раствора стандартного образца ритонавира (4 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца ритонавира.

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество ритонавира, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 74 об/мин; |
| Время растворения: | 120 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 37,6 г полиэтиленгликоля [10] монолаурилового эфира, растворяют в 900 мл теплой воды, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Калия дигидрофосфата раствор 0,03 М—ацетонитрил 45:55.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 120 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор разводят средой растворения до ожидаемой концентрации ритонавира около 0,11мг/мл.

*Раствор стандартного образца ритонавира*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 55 мг (точная навеска) стандартного образца ритонавира, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °C; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы |  | 25 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ритонавира и испытуемый раствор.

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

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) ритонавира должен быть не менее 0,9 и не более 1,5;

– *коэффициент ёмкости* (*k`*), рассчитанный по пику ритонавира, должен быть не менее 3,5;

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

Количество ритонавира C37H48N6O5S2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | **–** | площадь пика ритонавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ритонавира на хроматограмме раствора стандартного образца ритонавира; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ритонавира, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание ритонавира в стандартном образце ритонавира, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ритонавира в одной таблетке, мг. |

Через 120 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) ритонавира C37H48N6O5S2.

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

Ритонавир чувствителен к щелочам. Вся стеклянная посуда должна быть предварительно обработана водой дистиллированной.

*Растворитель А.* Ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М 50:50.

*Растворитель Б.* Вода—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М—бутанол—ацетонитрил 10:10:15:65.

*Растворитель В.* Бутанол—ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М 5:15:80.

*Раствор для промывки.* Бутанол—тетрагидрофуран—ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М 8:13:30:49.

*Буферный раствор*. В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 7,6 г калия дигидрофосфата и 0,5 г дикалия гидрофосфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Бутанол—тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор 5:8:18:69.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,5 г ритонавира, прибавляют 250 мл растворителя Б, встряхивают в течение 60 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и центрифугируют при 2500 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора растворителем В до метки.

*Раствор стандартного образца ритонавира (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ритонавира, растворяют в растворителе А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Раствор стандартного образца ритонавира (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем В до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг стандартного образца ритонавира для идентификации пиков (содержит примеси E, F), прибавляют 25 мл растворителя Б и доводят объём раствора растворителем Б до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем В до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель бутилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,4 кратное от времени удерживания пика ритонавира. |

После каждого ввода испытуемого раствора колонку промывают раствором для промывки в течение 26 мин и проводят активирование колонки ПФ в течение 30 мин. Хранение колонки осуществляют в растворе для промывки.

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца ритонавира (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и примеси F должно быть не менее 0,7.

На хроматограмме раствора стандартного образца ритонавира (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) ритонавира должен быть не менее 0,8 и не более 1,2;

- *коэффициент ёмкости* (*k`*), рассчитанный по пику ритонавира, должен быть не менее 10,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ритонавира должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Фактор отклика.* Для расчёта содержания площади пиков примесей делятся на соответствующие факторы отклика. Факторы отклика приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика родственных примесей ритонавира

| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | CAS | RRT | Фактор отклика |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Примесь В (*N*-Деацилвалин ритонавир) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[(2*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо]-3-гидрокси-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 765875-58-9 | около 0,11 | 1,0 |
| Примесь С (Ацетамидоспирт) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-ацетамидо-3-гидрокси-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 1010808-43-1 | около 0,15 | – |
| \*Примесь D (2,5-Тиазолилметилдикарбамат) | Ди[(1,3-тиазол-5-ил)метил][*N*,*N'*-(3-гидрокси-1,6-дифенилгексан-1,6-диил)дикарбамат] | 144142-33-6 | около 0,24 | – |
| Примесь Е (Гидроксиритонавир) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-2-[({[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}(метил)карбамоил)амино]-3-метилбутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 176655-56-4 | около 0,36 | 1,0 |
| Примесь F (Гидантоин аминоспирт) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(4*S*)-2,5-диоксо-4-(пропан-2-ил)имидазолидин-1-ил]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 1010809-61-6 | около 0,39 | 0,73 |
| Примесь G (Ритонавир гидропероксид) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-2-[({[2-(2-гидропероксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}(метил)карбамоил)амино]-3-метилбутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 2034136-66-6 | около 0,44 | 1,0 |
| Примесь Н (Производное Гидантоин-оксазолидинона) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил][(4*S*,5*S*)-4-бензил-5-[(2*S*)-2-[(4*S*)-2,5-диоксо-4-(пропан-2-ил)имидазолидин-1-ил]-3-фенилпропил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат] | 1010809-43-4 | около 0,50 | – |
| Примесь I (Этиловый аналог) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-3-метил -2-({метил[(2-этил-1,3-тиазол-4-ил)метил]карбамоил}амино)бутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 165315-26-4 | около 0,64 | – |
| Примесь 2 (Гео-изомер) | [(2*S*,3*S*,5*S*)-5-Амино-2-({[(1,3-тиазол-5-ил)метокси]карбонил}амино)-1,6-дифенилгексан-3-ил][(2*S*)-3-метил-2-{[метил({[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил})карбамоил]амино}бутаноат] | CAS 959315-21-0 | около 0,74 | 1,0 |
| \*\*Примесь J (БОК-аминоспирт) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-гидрокси-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 162849-95-8 | около 0,81 | – |
| \*\*Примесь K (изобутоксикарбонил аминоспирт) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-{[(2-метилпропокси)карбонил]амино}-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | CAS 1010809-39-8 | около 0,81 | – |
| Примесь L (Производное оксазолидиона) | (4*S*,5*S*)-4-Бензил-5-[(2*S*)-2-[(2*S*)-3-метил-2-({метил[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]карбамоил}амино)бутанамидо]-3-фенилпропил]-1,3-оксазолидин-2-он | 256328-82-2 | около 0,87 | 0,53 |
| Примесь М (Уреидовалина изобутиловый эфир) | (2-Метилпропил)[(2*S*)-3-метил -2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутаноат] | – | около 0,94 | – |
| Ритонавир | – | – | 1 около 34 мин | – |
| Примесь N (4-Гидрокси изомер) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-[(2*S*)-3-метил-2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 202816-62-4 | около 1,05 | – |
| Примесь О (3*R*-Эпимер) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-3-метил-2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 1414933-81-5 | около 1,11 | – |
| Примесь Р (Производное мочевины аминоспирта) | Ди[(1,3-тиазол-45-ил)метил][*N*,*N'*-(карбонилбис{азандиил[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-1,6-дифенилгексан-5,2-диил]})дикарбамат | – | около 1,14 | – |
| Примесь Q (3*R*,5*R*-Диастереомер) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-3-метил-2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} | 1414933-82-6 | около 1,23 | – |
| Примесь R (5*R*-Эпимер) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-3-метил-2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат | 1414933-80-4 | около 1,32 | – |
| Примесь S (Диацил валин мочевина) | [(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-2-({[(2*S*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-1,6-дифенил-5-{[(1,3-тиазол-5-илметокси)карбонил]амино}гексан-2-ил]карбамоил}амино)-3-метилбутанамидо]-1,6-дифенил-2-ил]карбамат | – | около 1,70 | – |

\*Если два пика имеют относительное время удерживания 0,24, первый пик относят к неидентифицированным примесям, а второй – идентифицируют как примесь D.

\*\*Могут элюироваться одновременно.

Примеси C, D, H, I, J, K, M, N, O, P, Q, R и S являются технологическими примесями фармацевтической субстанции ритонавира и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ритонавира на хроматограмме раствора стандартного образца ритонавира (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ритонавира, мг; |
|  | *P* | – | содержание ритонавира в стандартном образце ритонавира, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество ритонавира в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь F – не более 2,6 %;

– каждая из примесей E и L – не более 0,3 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 3,5 %.

**Вода.** Не более 6,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Испытуемый и стандартный растворы используют сразу после приготовления.

*Растворитель А.* Ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М 50:50.

*Растворитель Б.* Вода—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М—бутанол—ацетонитрил 10:10:15:65.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—тетрагидрофуран—ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М 100:100:175:625.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,5 г ритонавира, прибавляют 250 мл растворителя Б, встряхивают в течение 60 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают в течение 30 мин на магнитной мешалке и центрифугируют при 2500 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Раствор стандартного образца ритонавира*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца ритонавира, растворяют в растворителе А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ритонавира и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) ритонавира должен быть не менее 0,8 и не более 1,2;

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

Содержание ритонавира C37H48N6O5S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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