МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фавипиравир, таблетки**  |  | **ФС** |
| **Фавипиравир, таблетки**  |  |  |
| **Favipiraviri tabulettae**  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 110,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фавипиравира C5H4FN3O2.

**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 фавипиравира на хроматограмме раствора стандартного образца фавипиравира (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика фавипиравира на хроматограмме раствора стандартного образца фавипиравира (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,06 г натрия карбоната безводного, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг фавипиравира, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца фавипиравира, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, перемешивают, нагревают при температуре 60 °C в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Температура образца | 5 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический (диодно-матричный), 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3 | 100 | 0 |
| 3 – 25 | 100 → 80 | 0 → 20 |
| 25 – 35 | 80 | 20 |
| 35 – 35,01 | 80 → 100 | 20 → 0 |
| 35,01 – 45 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений*. Фавипиравир – около 12 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками продукта деструкции с относительным временем удерживанияоколо 0,74 и фавипиравира должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* фавипиравира должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фавипиравира на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**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).* ПФБ—ПФА 70:930.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 4,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фавипиравира.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фавипиравира, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Детектор | спектрофотометрический, 322 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фавипиравира и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* фавипиравира должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика фавипиравира должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание фавипиравира C5H4FN3O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙4∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».