МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фосфазид** |  | **ФС** |
| **Фосфазид** |  |  |
| **Phosphazidum** |  | **Взамен ВФС 42-3497-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [β-D-3-Азидо-1-(5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил)-1,2,3-тридезоксирибофуранозил-5]фосфонат натрия | |
|  | |
| C10H13N5NaO6P | М.м. 353,20 |

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % фосфазида C10H13N5NaO6P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком порошок с характерным запахом. \*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе и гексане.

**Подлинность**

*1.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,002 % раствора субстанции в воде в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 266 нм и минимум при 234 нм. В качестве раствора сравнения используют воду.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 150 мг субстанции в 2 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС "Общие реакции на подлинность").

**Удельное вращение.** От +22 до +28 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,5 до 8,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор аммония ацетата 0,05 М.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 3,85 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—раствор аммония ацетата 0,05 М 5:95.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, не допуская нагревания, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фосфазида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца фосфазида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, не допуская нагревания, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3,0 мм, **силикагель октадецилсилильный, для хроматографии** (С18); |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии** (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40°С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 90 | 10 |
| 5–15 | 90→70 | 10→30 |
| 15–30 | 70→0 | 30→100 |
| 30–35 | 0 | 100 |
| 35–40 | 0→90 | 100→10 |
| 40–45 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца фосфазида и испытуемый раствор.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца фосфазида:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) фосфазида должен быть не более 1,5;

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика фосфазида на хроматограмме раствора стандартного образца фосфазида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца фосфазида, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание фосфазида в стандартном образце фосфазида, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

– любая примесь – не более 1,0 %;

– сумма всех примесей – не более 3,0 %.

**Вода.** Не более 2,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

*Раствор стандартного образца фосфазида.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фосфазида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, не допуская нагревания, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На хроматограмме раствора стандартного образца фосфазида:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) фосфазида должен быть не более 1,5;

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

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

Содержание фосфазида C10H13N5NaO6Pв субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фосфазида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фосфазида на хроматограмме раствора стандартного образца фосфазида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца фосфазида, мг; |
|  | *P* | – | содержание фосфазида в стандартном образце фосфазида, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

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

\*Приводится для информации.

\*\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.