**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Абакавира сульфат+Ламивудин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Абакавир+Ламивудин, таблетки** |  |  |
| **Abacaviri sulfatis et Lamivudini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат абакавира сульфат+ламивудин, таблетки (таблетки покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит абакавира сульфат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества абакавира C14H18N6O.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ламивудина C8H11N3O3S.

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

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания двух основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков абакавира и ламивудина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество абакавира и ламивудина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

Растворы, содержащие абакавира сульфат и ламивудин, используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают по одной таблетке. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Стандартный раствор.* Готовят раствор стандартных образцов абакавира сульфата и ламивудина в среде растворения в концентрациях, соответствующих ожидаемым концентрациям абакавира и ламивудина в испытуемом растворе.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание абакавира C14H18N6O, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *S*1 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C0* | **–** | концентрация стандартного образца абакавира сульфата в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание абакавира сульфата в стандартном образце абакавира сульфата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абакавира в одной таблетке, мг; |
|  | 286,33 | **–** | молекулярная масса абакавира; |
|  | 670,8 | **–** | молекулярная масса абакавира сульфата. |

Содержание ламивудина C8H11N3O3S,перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C0* | **–** | концентрация стандартного образца ламивудина в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | – | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %; |
|  |  | – | заявленное количество ламивудина в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) абакавира C14H18N6O.

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) ламивудина C8H11N3O3S.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие абакавира сульфат, ламивудин и их примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 0,5 мл трифторуксусной кислоты в 1 л воды.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 0,5 мл трифторуксусной кислоты в смеси метанол—ацетонитрил 500:500.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,3 г абакавира сульфата и 0,15 г ламивудина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, встряхивают в течении 30 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.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 28,1 мг (точная навеска) стандартного образца абакавира сульфата, около 12 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина, прибавляют около 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течении 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 0,8 мг стандартного образца ламивудина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, В, С, E, F, G, H и J) в 2,5 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А (ламивудин-карбоновая кислота): *rac*-(2*R*,5S)-5-[4-амино-2-оксо-5-фторпиримидин-1(2*H*)-ил]-1,3-оксатиолан-2-карбоновая кислота, CAS 173602-25-0;

Примесь В (*транс*-ламивудин): *rac-*4-амино-1-[(2*R*,5*R*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он;

Примесь С: 2-гидроксибензойная кислота CAS 69-72-7;

Примесь Е (цитозин): 4-аминопиримидин-2(1*H*)-он, CAS 71-30-7;

Примесь F (урацил):Пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 66-22-8;

Примесь G (*S*-сульфоксид ламивудина): 4-амино-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-3-оксо-1,3*λ*4-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он, PubChem 71749728;

Примесь Н (*R*-сульфоксид ламивудина): 4-амино-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-3-оксо-1,3*λ*4-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2(1*H*)-он, CAS 160552-54-5;

Примесь J (урацил-аналог ламивудина): 1-[(2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 145986-07-8;

Примесь1 (десциклопропил абакавир): [(1*S*,4*R*)-4-[2,6-диамино-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол, CAS 124752-25-6;

Примесь 6 (циклопропилдиаминопурин): *N*6-циклопропил-7*H*-пурин-2,6-диамин, CAS 120503-69-7;

Примесь 7 (3-гидроксиабакавир): (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*Н*-пурин-9-ил]-4-(гидроксиметил)циклопентан-1-ол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 оС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 100 | 0 |
| 4–12 | 100→70 | 0→30 |
| 12–12,1 | 70→40 | 30→60 |
| 12,1– 13,1 | 40 | 60 |
| 13,1–13,2 | 40→100 | 60→0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Абакавир – 1 (около 11 мин), примесь Е ламивудина – около 0,12, примесь G ламивудина– около 0,19, примесь Н ламивудина – около 0,21, примесь А ламивудина – около 0,49, примесь В ламивудина – около 0,52, ламивудин – около 0,60 (около 7 мин), примесь J ламивудина – около 0,78, примесь 6 абакавира – около 0,80, примесь 1 абакавтра – около 0,85, примесь 7 абакавира – около 0,89.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (Rs)* между пиками примесей Н и G должно быть не менее 1,0;

- *разрешение (Rs)* между пиками примеси В и ламивудином должно быть не менее 1,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) абакавира и ламивудина должен быть не более 2,0 для каждого;

– *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков ламивудина и абакавира должно быть не более 5,0 % (6 введений);

– *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по каждому из пиков абакавира и ламивудина должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей:*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей E, G, H и J ламивудина не должны превышать площадь пика ламивудина на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,2 %);

- площади пиков каждой из примесей 1 и 6 абакавира не должны превышать площадь пика абакавира на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика абакавира на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей ламивудина не должна превышать пятикратную площадь пика ламивудина на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,0 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей абакавира и любых других примесей не должна превышать пятикратную площадь пика абакавира на хроматограмме стандартного раствора (не более 1,0 %).

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями. Растворы, содержащие абакавира сульфат и ламивудин, используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл растворителя, встряхивают в течение 30 мин и доводят объём раствора растворителем до метки, фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

Содержание абакавира C14H18N6O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *S*1 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца абакавира сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абакавира сульфата в стандартном образце абакавира сульфата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абакавира в одной таблетке, мг; |
|  | 286,33 | **–** | молекулярная масса абакавира; |
|  | 670,8 | **–** | молекулярная масса абакавира сульфата. |

Содержание ламивудина C8H11N3O3Sв одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а1* | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ламивудина, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *P* | – | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %; |
|  |  | – | заявленное количество ламивудина в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями. Растворы, содержащие абакавира сульфат и ламивудин, используют свежеприготовленными.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 35мг (точная навеска) стандартного образца абакавира сульфата, около 15 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина, прибавляют около 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течении 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

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

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

– *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, для пика абакавира должна быть не менее 1500 теоретических тарелок;

– *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, для пика ламивудина должна быть не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание абакавира C14H18N6O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *S*1 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца абакавира сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абакавира сульфата в стандартном образце абакавира сульфата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абакавира в одной таблетке, мг; |
|  | 286,33 | **–** | молекулярная масса абакавира; |
|  | 670,8 | **–** | молекулярная масса абакавира сульфата. |

Содержание ламивудина C8H11N3O3Sв препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ламивудина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а1* | – | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца ламивудина, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *P* | – | содержание ламивудина в стандартном образце ламивудина, %; |
|  |  | – | заявленное количество ламивудина в одной таблетке, мг. |

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