**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зидовудин+Ламивудин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Зидовудин+Ламивудин, таблетки** |  |  |
| **Zidovudinum+Lamivudinum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества зидовудина C10H13N5O4.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количестваламивудина 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 зидовудина и ламивудина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

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

Растворы, содержащие зидовудин 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. |

*Аммония ацетата раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 7,7 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—аммония ацетата раствор 100:900.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают по одной таблетке. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 оС; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

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

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

*–  эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ламивудина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок;

*–  эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику зидовудина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок

Количество зидовудина C10H13N5O4 и ламивудина C8H11N3O3S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙C\_{0}∙900∙P}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика зидовудина или ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика зидовудина или ламивудина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *C0* | **–** | концентрация стандартного образца зидовудина или ламивудина в стандартном растворе, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание зидовудина в стандартном образце зидовудина или ламивудина в стандартном образце ламивудина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество зидовудина или ламивудина в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) зидовудина C10H13N5O4.

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 зидовудин, ламивудин и их примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,9 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 4,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 95:5.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,3 г зидовудина и 0,15 г ламивудина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, встряхивают в течение 30 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 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 15 мг (точная навеска) стандартного образца ламивудина, около 30 мг (точная навеска) стандартного образца зидовудина, прибавляют около 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,4 мг стандартного образца ламивудина для проверки пригодности хроматографической системы (содержит ламивудин и примесь В), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

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

Примесь С ламивудина: 2-гидроксибензойная кислота, CAS 69-72-7.

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

Примесь F ламивудина (урацил): пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 66-22-8.

Примесь G ламивудина (*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.

Примесь Н ламивудина (*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 ламивудина (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.

Примесь В зидовудина: 1-(3-хлор-2,3-дидезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 25526-94-7.

Примесь С зидовудина: 5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 65-71-4.

Примесь Е зидовудина: 1-(2-дезокси-β-D-*эритро*-пентофуранозил)-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, CAS 50-89-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный, 5 мкм; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–15 | 95 | 5 | 0 |
| 15–30 | 95→70 | 5→30 | 0 |
| 30–38 | 70 | 30 | 0 |
| 38– 38,1 | 70→0 | 0 | 0→100 |
| 38,1–45 | 0 | 0 | 100 |
| 45–45,1 | 0→95 | 0→5 | 100→0 |
| 45,1–60 | 95 | 5 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Зидовудин – 1 (около 37 мин), примесь Е ламивудина – около 0,11; примесь F ламивудина – около 0,14; примесь А ламивудина – около 0,17; примесь G ламивудина – около 0,20; примесь Н ламивудина – около 0,22; примесь С зидовудина – около 0,27; примесь В ламивудина – около 0,50; ламивудин – около 0,52; примесь Е зидовудина – около 0,60; примесь J ламивудина – около 0,70; примесь С ламивудина – около 0,80; примесь В зидовудина – около 1,10.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками примеси В и ламивудина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме стандартного раствора:

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси С зидовудина умножают на 1,7.

Содержание каждой из примесей ламивудина и зидовудина в препарате в процентах (Хi) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А ламивудина – не более 0,3 %;

- примесь В ламивудина – не более 0,2 %;

- примесь С зидовудина – не более 1,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей ламивудина – не более 0,6 %;

- сумма примесей зидовудина – не более 2,0 %.

Пики, соответствующие растворителям, не учитывают.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Растворы, содержащие зидовудина и ламивудин, используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, встряхивают в течение 30 мин, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 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 зидовудина C10H13N5O4 и ламивудина C8H11N3O3S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1 }∙a\_{0}∙100∙10∙P∙G}{S\_{0}∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙L}, $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика зидовудина или ламивудина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика зидовудина или ламивудина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца зидовудина или ламивудина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание зидовудина в стандартном образце зидовудина или ламивудина в стандартном образце ламивудина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество зидовудина или 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 зидовудин и ламивудин, используют свежеприготовленными.

Хроматографируют испытуемый раствор и стандартный раствор.

Содержание зидовудина C10H13N5O4 и ламивудина C8H11N3O3S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1 }∙a\_{0}∙100∙10∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}, $$

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

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