МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Телбивудин** |  | **ФС** |
| **Телбивудин** |  |  |
| **Telbivudinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 1-[(2*S*,4*R*,5*S*)-4-Гидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-5-метилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион |
|  |
| C10H14N2O5 | М.м. 242,23  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % телбивудина C10H14N2O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** От белого до белого с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим или умеренно растворим в воде, умеренно растворим метаноле, мало растворим или очень мало растворим в этаноле, очень мало растворим в ацетонитриле.

Подлинность. *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика телбивудина на хроматограмме раствора стандартного образца телбивудина (А) (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От − 20,0 до − 17,5 в пересчете на безводное вещество (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

Прозрачность раствора. Раствор 25 мг субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,47 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,50±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,54 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,50±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5,0 мл ПФБ, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца телбивудина (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца телбивудина, растворяют в 5,0 мл ПФБ, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор стандартного образца телбивудина (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца телбивудина (А) и доводят объём раствора ПФА до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца телбивудина (В).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца телбивудина (Б) и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* К 900 мкл раствора стандартного образца телбивудина (А) прибавляют 100 мкл хлористоводородной кислоты раствора 1 М, выдерживают в термостате при температуре 100 °С в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца телбивудина (Б) и доводят объём раствора ПФА до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 95 | 5 |
| 5–13 | 95→93 | 5→7 |
| 13–18 | 93→92 | 7→8 |
| 18–40 | 92→0 | 8→100 |
| 40–45 | 0 | 100 |
| 45–46 | 0→95 | 100→5 |
| 46–60 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца телбивудина (В) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Телбивудин – 1; тимин – около 0,56.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками телбивудина и примеси с относительным временем удерживания 0,92 должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца телбивудина (В):

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* телбивудина должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику телбивудина должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: тимин – 0,65.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,001}{S\_{0}∙a\_{1}},$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

– тимин – не более 0,2 %;

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

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

– сумма примесей – не более 0,5 %.

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**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.

Хроматографируют раствор стандартного образца телбивудина (А) и испытуемый раствор.

Содержание телбивудина C10H14N2O5 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)} ,$$

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

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