МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Телбивудин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Телбивудин, таблетки** |  |  |
| **Telbivudini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества телбивудина C10H14N2O5.

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

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 320 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца телбивудина (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество телбивудина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации телбивудина около 0,013 мг/мл.

*Раствор стандартного образца телбивудина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 16,5 мг (точная навеска) стандартного образца телбивудина, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца телбивудина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество телбивудина C10H14N2O5, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙900∙1∙F∙P}{A\_{0}∙L∙25∙50}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,72}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца телбивудина; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца телбивудина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание телбивудина в стандартном образце телбивудина, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество телбивудина в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80% (Q) от заявленного количества телбивудина C10H14N2O5.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг телбивудина, растворяют в 10,0 мл ПФБ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры 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 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 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.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4,0 × 3,0 мм силика**гель октадецилсилильный для хроматографии;** |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–14 | 92 | 8 |
| 14–35 | 92→0 | 8→100 |
| 35–40 | 0 | 100 |
| 40–41 | 0→92 | 100→8 |
| 41–55 | 92 | 8 |

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 (около 12 мин); тимин – около 0,54.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками телбивудина и примеси с относительным временем удерживания 0,89 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 – 0,5.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца телбивудина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание телбивудина в стандартном образце телбивудина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество телбивудина в одной таблетке, мг. |

*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 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят 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.

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

Содержание телбивудина C10H14N2O5 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙ 100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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