**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Молнупиравир** |  | **ФС.2.1.0511** |
| **Молнупиравир** |  |  |
| **Molnupiravirum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C13H19N3O7 | М.м. 329,31 |
| [2492423-29-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Дигидрокси-5-[4-(гидроксиамино)-2-оксопиримидин-1(2*H*)-ил]оксолан-2-ил}метил)(2-метилпропаноат).

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % молнупиравира C13H19N3O7 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в диметилсульфоксиде и в метаноле, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в дихлорметане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца молнупиравира.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 159 до 163 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От –7,5 до –9,5 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Все растворы используют свежеприготовленными, хранят при температуре 4 °С не более суток и защищают от света.

*Буферный раствор рН 2,5*. Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,5, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 7,0*. Растворяют 1,74 г дикалия гидрофосфата безводного в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 7,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор рН 2,5 20:980.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Буферный раствор рН 2,5—ацетонитрил 200:800.

*Растворитель*. Метанол—буферный раствор рН 7,0 20:980.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 60 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин не допуская нагревания раствора, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца молнупиравира*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 60 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца молнупиравира, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин не допуская нагревания раствора, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца молнупиравира 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 60 мг субстанции, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают в течение 15 мин при комнатной температуре, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 1 мин не допуская нагревания раствора, и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Примечание

Примесь 1: ({(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[4-(гидроксиамино)-2-оксопиримидин-1(2*H*)-ил]-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил}метил)(2-метилпропаноат) [2346620-55-9].

Примесь 2: 4-(гидроксиамино)-1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]пиримидин-2(1*H*)-он [3258-02-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, cиликагель диизобутилоктадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 100 | 0 |
| 4–12 | 100 → 90 | 0 → 10 |
| 12–16 | 90 | 10 |
| 16–39 | 90 → 40 | 10 → 60 |
| 39–44 | 40 | 60 |
| 44–46 | 40 → 100 | 60 → 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений:* молнупиравир – 1 (около 21 мин); примесь 2 – около 0,15; примесь 1 – около 1,5.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси 1 и примеси 2 используют относительное время удерживания соединений.

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси с относительным временем удерживания около 0,98 и молнупиравира должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* молнупиравира должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика молнупиравира должно быть не более 5,0 %.

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

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

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 0,10 %;

- примесь 2 – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» 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 одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца молнупиравира и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца молнупиравира:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* молнупиравира должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика молнупиравира должно быть не более 1,0 %.

Содержание молнупиравира C13H19N3O7 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.