**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Невирапин** |  | **ФС.2.1.0522** |
| **Невирапин** |  |  |
| **Nevirapinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C15H14N4O | М.м. 266,30 |
| [129618-40-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Метил-11-циклопропил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]диазепин-6-он.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % невирапина C15H14N4O в пересчёте на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Умеренно растворим или мало растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в воде.

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 невирапина.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 2,88 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение pH натрия гидроксида раствором 1 М до 5,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 24 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 4 мл ацетонитрила и прибавляют 80 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца невирапина А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 24 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца невирапина, растворяют в 3 мл ацетонитрила и прибаляют 60 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца невирапина Б*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл раствора стандартного образца невирапина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12 мг стандартного образца примеси A, растворяют в 10 мл ацетонитрила и прибавляют 25 мл ПФ, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси B*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3 мг стандартного образца примеси B, растворяют в 10 мл ацетонитрила и прибавляют 25 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3 мл раствора стандартного образца невирапина А, 3 мл раствора стандартного образца примеси A, 6 мл раствора стандартного образца примеси B и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,5 мл раствора стандартного образца невирапина (Б) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечания

Примесь A: 4-метил-11-этил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]диазепин-6-он [133627-17-5].

Примесь B: 4-метил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]ди­азепин-6-он [287980-84-1].

Примесь C: 4-метил-11-пропил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:3',2'-*e*][1,4]диазепин-6-он [287980-85-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель алкиламидный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10-кратное от времени удерживания пика невирапина. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Невирапин – 1 (около 7,5 мин); примесь B – около 0,7; примесь A – около 1,5; примесь C – около 2,8.

*Идентификация примесей.* Дляиндентификации пиков примесей А и В используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Дляиндентификации пика примеси С используют относительное время удерживания соединений.

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

На хроматограмме для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси B и невирапина должно быть не менее 4,0;

- *разрешение (RS)* между пиками невирапина и примеси A должно быть не менее 6,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца невирапина (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) невирапина должен быть не более 2,0;

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси B умножают на 0,77.

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

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

*Допустимое содержание примесей*:

- примеси А, В и С – не более 0,2 %;

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

- сумма примесей – не более 0,6 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,015 %).

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

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

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 требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 24 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 4 мл ацетонитрила и прибавляют 80 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки*.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца невирапина*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца невирапина (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца невирапина и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца невирапина *относительное стандартное отклонение* площади пика невирапина должно быть не более 2,0 %.

Содержание невирапина C15H14N4O в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте, в герметично укупоренной упаковке.