**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ривароксабан** |  | **ФС.2.1.0560** |
| **Ривароксабан** |  |  |
| **Rivaroxabanum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H18ClN3O5S | М.м. 435,88 |
| [366789-02-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

5-Хлор-*N*-({(5*S*)-2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)тиофен-2-карбоксамид.

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ривароксабана C19H18ClN3O5S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Порошок от белого до желтоватого цвета.

**Растворимость.** Легко растворим в диметилсульфоксиде, практически нерастворим в воде, этаноле и гептане.

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 ривароксабана.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –36 до –38 в пересчёте на сухое вещество (0,5 % раствор субстанции в диметилсульфоксиде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси**

***1. Энантиомерная чистота.*** Не более 0,5 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Этанол—гептан 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в 5 мл ацетонитрила и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции растворяют в 25 мл ацетонитрила, прибавляют 1 мл раствора стандартного образца примеси А, и доводят объём раствора этанолом до метки.

Примечание

Примесь А ((*R*)-ривароксабан): 5-хлор-*N*-({(5*R*)-2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)тиофен-2-карбоксамид [865479-71-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 2,0 мм, силикагель, модифицированный целлюлозой, для хиральной хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 0,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 3 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика ривароксабана. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ривароксабан – 1 (около 17 мин); примесь А – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме растворадля проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и ривароксабана должно быть не менее 1,5.

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

$$X=\frac{S\_{1}·100}{(S\_{0}+S\_{1})},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика ривароксабана на хроматограмме испытуемого раствора. |

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

*Раствор калия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,36 г калия дигидрофосфата, растворяют в воде, прибавляют 0,2 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор натрия гексансульфоната.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 г натрия гексансульфоната, растворяют в растворе калия дигидрофосфата и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—раствор натрия гексансульфоната 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—раствор калия дигидрофосфата 40:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 5 мл помещают 2,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ривароксабана для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь G, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь G: 2-({(5*S*)-2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ил)фенил]-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)изоиндол-1,3(2*Н*)-дион [446292-08-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, экстра плотно связанный, эндкепированный, для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 3 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 98 | 2 |
| 2–8 | 98 → 84 | 2 → 16 |
| 8–25 | 84 → 64 | 16 → 36 |
| 25–37  | 64 → 20 | 36 → 80 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ривароксабан – 1 (около 16 мин); примесь G – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси G и ривароксабана должно быть не менее 7,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика ривароксабана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика ривароксабана на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика ривароксабана на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме при температуре 80±5 °С и остаточном давлении не более 2,67 кПа в течение 3 ч.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 2 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 6).

**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.

*Раствор стандартного образца ривароксабана.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ривароксабана, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ривароксабана и испытуемый раствор.

Содержание ривароксабана C19H18ClN3O5S в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика ривароксабана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика ривароксабана на хроматограмме раствора стандартного образца ривароксабана; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска стандартного образца ривароксабана, мг; |
|  | $$W$$ | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | $$P$$ | − | содержание ривароксабана в стандартном образце ривароксабана, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.