**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рилпивирина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0561** |
| **Рилпивирин** |  |  |
| **Rilpivirini hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H18N6·HCl | М.м. 402,9 |
| [700361-47-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-[(4-{2,6-Диметил-4-[(1*E*)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]анилино}пиримидин-2-ил)амино]бензонитрила гидрохлорид.

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % рилпивирина гидрохлорида C22H18N6∙HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Мало растворим в диметилформамиде, практически нерастворим в воде, метаноле, этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца рилпивирина гидрохлорида.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

*Буферный раствор.* Растворяют 3,0 г натрия октансульфоната в 1000 мл воды, прибавляют 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 300:700. Срок годности – 24 ч.

*Растворитель.* Метанол—ацетонитрил 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (А) 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 Z-изомера.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мг Z-изомера рилпивирина гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Z-изомер: 4-[(4-{2,6-диметил-4-[(1*Z*)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]анилино}пиримидин-2-ил)амино]бензонитрил [500287-94-5].

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, растворяют в 2 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,5 мл раствора Z-изомера и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 290 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 50 → 35 | 50 → 65 |
| 20–30 | 35 → 10 | 65 → 90 |
| 30–38 | 10 | 90 |
| 38–38,5 | 10 → 50 | 90 → 50 |
| 38,5–50 | 50 | 50 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (Б) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N*) для пика рилпивирина должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками рилпивирина и Z-изомера должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии пика* *(AS)* рилпивирина должен быть не более 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (Б):

- *относительное стандартное отклонение* площади пика рилпивирина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику рилпивирина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙20∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙10∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рилпивирина на хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (Б); |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца рилпивирина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание рилпивирина гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце рилпивирина гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- Z-изомер – не более 0,5 %;

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

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых 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 1 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 требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3B), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, 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 в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 2 ч.

*Раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида (А), полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–18 | 45 → 30 | 55 → 70 |
| 18–20 | 30 → 10 | 70 → 90 |
| 20–25 | 10 | 90 |
| 25–25,1 | 10 → 45 | 90 → 55 |
| 25,1–32 | 45 | 55 |

Хроматографируют раствор стандартного образца рилпивирина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца рилпивирина гидрохлорида:

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

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

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

Содержание рилпивирина гидрохлорида C22H18N6∙HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙1∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙1∙10∙(100-W)},$$

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.