**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ритонавир** |  | **ФС.2.1.0563** |
| **Ритонавир** |  |  |
| **Ritonavirum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C37H48N6O5S2 | М.м. 720,94 |
| [155213-67-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[(1,3-Тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-3-метил -2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат}.

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % ритонавира C37H48N6O5S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** От белого до почти белого цвета кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле и метиленхлориде, мало растворим или очень мало растворим в ацетонитриле, 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 ритонавира.

Если спектры различаются, субстанцию и фармакопейный стандартный образец ритонавира по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*.Бутанол—тетрагидрофуран—ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М 50:80:180:690.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Бутанол—тетрагидрофуран—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М—ацетонитрил 50:80:400:470.

*Растворитель*. Ацетонитрил—калия дигидрофосфата раствор 0,03 М 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе обрабатывая, при необходимости, ультразвуком 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 5 мг фармакопейного стандартного образца ритонавира для идентификации пиков (содержит примеси E, F, L, O и T), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь E: [(1,3-тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-2-[({[2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}(метил)карбамоил)амино]-3-метилбутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} [176655-56-4].

Примесь F: [(1,3-тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(4*S*)-2,5-диоксо-4-(пропан-2-ил)имидазолидин-1-ил]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} [1010809-61-6].

Примесь L: (4*S*,5*S*)-4-бензил-5-[(2*S*)-2-[(2*S*)-3-метил-2-({метил[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]карбамоил}амино)бутанамидо]-3-фенилпропил]-1,3-оксазолидин-2-он [256328-82-2].

Примесь O: [(1,3-тиазол-5-ил)метил]{*N*-[(2*S*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-[(2*S*)-3-метил -2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутанамидо]-1,6-дифенилгексан-2-ил]карбамат} [1414933-81-5].

Примесь T: *N*,*N'*-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-гидрокси-1,6-дифенилгексан-2,5-диил]бис[(2*S*)-3-метил-2-[(метил{[2-(пропан-2-ил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}карбамоил)амино]бутанамид] [869368-48-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель бутилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–60 | 100 | 0 |
| 60–120 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 120–121,1 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 121,1–155 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Ритонавир – 1 (около 34 мин); примесь E – около 0,39; примесь F – около 0,40; примесь L – около 0,8; примесь O – около 1,1; примесь T – около 2,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системыи хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу ритонавира для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси E и примеси F должно быть не менее 1,2.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь F – 1,4; примесь L – 1,9; примесь T – 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей E и O не должна превышать трёхкратную площадь пика ритонавира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси T не должна превышать двукратную площадь пика ритонавира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей F и L не должна превышать площадь пика ритонавира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика ритонавира на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы**.Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**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 200 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ритонавира*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ритонавира, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ритонавира и испытуемый раствор.

Содержание ритонавира C37H48N6O5S2 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика ритонавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика ритонавира на хроматограмме раствора стандартного образца ритонавира; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца ритонавира, мг; |
|  | *P* | – | содержание ритонавира в фармакопейном стандартном образце ритонавира, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте, при температуре от 15 до 30 °С.

\*Приводится для информации.