**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фавипиравир** |  | **ФС.2.1.0478** |
| **Фавипиравир** |  |  |
| **Favipiravirum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C5H4FN3O2 | М.м. 157,10 |
| [259793-96-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-Гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % фавипиравира C5H4FN3O2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** От белого до светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в диметилсульфоксиде, умеренно растворим в метаноле, мало растворим в этаноле, мало растворим или 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 фавипиравира.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным или его окраска должна выдерживать сравнение с эталоном Y5 или GY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,5 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,06 г натрия карбоната безводного, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают 50 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин (без нагрева), охлаждают до комнатной температуры, 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 20 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 20 мл помещают 10 мг субстанции, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, перемешивают, нагревают при температуре 60 °C в течение 1 ч, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Температура образца | 5 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–3 | 100 | 0 |
| 3–5 | 100 → 80 | 0 → 20 |
| 25–35 | 80 | 20 |
| 35–35,01 | 80 → 100 | 20 → 0 |
| 35,01–45 | 100 | 0 |

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

*Время удерживания соединений*. Фавипиравир – около 12 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика фавипиравира должно быть не менее 5.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками продукта деструкции с *RRT* около 0,74 и фавипиравира должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика фавипиравира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05%);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать четырехкратную площадь пика фавипиравира на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2%).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,025 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1), методика Б). Для определения используют 0,2 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 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,020 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 50 мг фавипиравира  в 1 мл диметидсульфоксида. Последующие разведения выполняют с помощью воды для определения бактериальных эндотоксинов (вода для БЭТ).

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 70:930.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 4,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фавипиравира.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца фавипиравира, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин (без нагрева), охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 млпомещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 40 °C; |
| Детектор | спектрофотометрический, 322 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца фавипиравира и испытуемый раствор.

*Время удерживания* фавипиравира – около 5 мин.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика фавипиравира должно быть не более 1,0 % (6 введений);

Содержание фавипиравира C5H4FN3O2 в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙10∙4∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙4∙50∙10∙(100-W)} ,$$ |  |
| где | $$S\_{1}$$ | **–** | площадь пика фавипиравира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | **–** | площадь пика фавипиравира на хроматограмме раствора стандартного образца фавипиравира; |
|  | $$a\_{1}$$ | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | **–** | навеска фармакопейного стандартного образца фавипиравира, мг; |
|  | $$W$$ | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | **–** | содержание фавипиравира в фармакопейном стандартном образце фавипиравира, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.