МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Фосфазид** |  |  |
| **Фосфазид** |  |  |
| **Phosphazidum** |  | **Взамен ВФС 42-3497-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C10H13N5NaO6P | М.м. 353,20 |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[β-D-3-Азидо-1-(5-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-1-ил)-1,2,3-тридезоксирибофуранозил-5]фосфонат натрия.

Cодержит не менее 96,0 % и не более 102,0 % фосфазида C10H13N5NaO6P в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком порошок с характерным запахом.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе и гексане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 нм до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 266 нм и минимум поглощения при 234 нм. В качестве раствора сравнения используют воду.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 150 мг субстанции в 2 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +22 до +28 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора.** От 6,5  до 8,5  (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—аммония ацетата раствор 0,05 М 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают, 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, не допуская нагревания, и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца фосфазида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца фосфазида, растворяют в воде, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, не допуская нагревания, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца фосфазида и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3,0 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**; |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 90 | 10 |
| 5–15 | 90 → 70 | 10 → 30 |
| 15–30 | 70 → 0 | 30 → 100 |
| 30–35 | 0 | 100 |
| 35–40 | 0 → 90 | 100 → 10 |
| 40–45 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца фосфазида и испытуемый раствор.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца фосфазида:

- *фактор асимметрии пика* (*AS*) фосфазида должен быть не более 1,5;

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

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1 }∙a\_{0}∙P∙50∙2∙10}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙100} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей*:

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма всех примесей – не более 3,0 %.

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

**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 фосфазида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца фосфазида, растворяют в воде, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, не допуская нагревания, и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

На хроматограмме раствора стандартного образца фосфазида *относительное стандартное отклонение* площади пика фосфазида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание фосфазида C10H13N5NaO6Pв субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

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

ХРАНЕНИЕ

В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Перед проведением испытания должна быть проверена разделительная способность хроматографической системы.