**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Этравирин** |  | **ФС** |
| **Этравирин** |  |  |
| **Etravirinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C20H15BrN6O | М.м. 435,28 |
| [269055-15-4] |  |

[

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-{[6-Амино-5-бром-2-(4-цианоанилино)пиримидин-4-ил]окси}-3,5-диметилбензонитрил.

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % этравирина C20H15BrN6O в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в диметилсульфоксиде и *N*,*N*-диметилформамиде, мало растворим в метаноле, 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 этравирина.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 3,08 г (точная навеска) ацетата аммония, растворяют в 900 мл воды, доводят значение pH раствора до 6,0 уксусной кислотой, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол—ацетонитрил 500:500.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции этравирина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца этравирина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца этравирина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 5 этравирина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси 5 этравирина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца этравирина, прибавляют 1,5 мл раствора стандартного образца примеси 5 этравирина и доводят объём раствора метанолом до метки.

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

Примечание

Примесь 1: 4-{[6-амино-2-(4-цианоанилино)пиримидин-4-ил]окси}-3,5-диметилбензонитрил [939431-68-2].

Примесь 2: 4-{[6-хлор-2-(4-цианоанилино)пиримидин-4-ил]окси}-3,5-диметилбензонитрил [1070377-34-2].

Примесь 3: 4-{[5-бром-6-хлор-2-(4-цианоанилино)пиримидин-4-ил]окси}-3,5-диметилбензонитрил [269055-76-7].

Примесь 4: 4-{[6-амино-5-бром-2-(4-цианоанилино)пиримидин-4-ил]окси}-3,5-диметилбензамид [1706943-59-0].

Примесь 5: 4-{[6-амино-5-хлор-2-(4-цианоанилино)пиримидин-4-ил]окси}-3,5-диметилбензонитрил [269055-19-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Детектор | спектрофотометрический, 303 нм; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 40 → 10 | 60 → 90 |
| 30–40 | 10 | 90 |
| 40–45 | 10 → 40 | 90 →60 |
| 45–50 | 40 | 60 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца этравирина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Этравирин – 1 (около 12,8 мин); примесь 4 – около 0,39; примесь 1 – около 0,6; примесь 5 – около 0,93; примесь 2 – около 1,4; примесь 3 – около 1,73.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей используют относительное время удерживания примесей, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму раствора стандартного образца этравирина.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиком примеси 5 и пиком этравирина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (p/v)* для пика этравирина должно быть не менее 15.

На хроматограмме раствора стандартного образца этравирина:

- *фактор асимметрии пика (As)* этравирина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика этравирина должно быть не более 10 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси 3 умножают на 1,25.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примесина хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика этравирина на хроматограмме раствора стандартного образца этравирина; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца этравирина, мг; |
|  | *P* | – | содержание этравирина в фармакопейном стандартном образце этравирина, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примеси 1, 2, 3, 4 и 5 − не более 0,15 % каждая;

- любая другая примесь − не более 0,10 %;

- сумма всех 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 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 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 0,002 %. 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 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца этравирина.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца этравирина, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 40 → 10 | 60 → 90 |
| 25–30 | 10 → 40 | 90 → 60 |
| 30–35 | 40 | 60 |

Хроматографируют раствор стандартного образца этравирина и испытуемый раствор.

Содержание этравирина C20H15BrN6O в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика этравирина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика этравиринана хроматограмме раствора стандартного образца этравирина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца этравирина, мг; |
|  | *P* | – | содержание этравирина в фармакопейном стандартном образце этравирина, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.