**Абакавира сульфат ФС**

**Абакавир**

**Abacaviri sulfas Вводится впервые**

[(1*S*,4*R*)-4-[2-Амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанола сульфат (2:1)



|  |  |
| --- | --- |
| (C14H18N6O)2·H2SO4 | М.м. 670,8М.м. 286,33 (основание) |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % абакавира сульфата (C14H18N6O)2·H2SO4 в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в воде и диметилсульфоксиде, практически нерастворим в диметилформамиде.

**Подлинность**. *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца абакавира сульфата.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Родственные примеси.**

***Энантиомерная чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Гептан – 2-пропанол – диэтиламин 85:15:0,1.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Гептан – 2-пропанол 50:50.

*Растворитель.* Метанол – трифторуксусная кислота 100:0,5.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мг субстанции, растворяют в 3 мл растворителя, обрабатывая при необходимости ультразвуком, прибавляют 3 мл 2-пропанола, перемешивают и доводят объём раствора гептаном до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мг стандартного образца смеси стереоизомеров абакавира (содержит примесь 2 и 5), растворяют в 3 мл растворителя, обрабатывая при необходимости ультразвуком, прибавляют 3 мл 2-пропанола, перемешивают и доводят объём раствора гептаном до метки.

Примечание.

Примесь 2: [(1*R*,4*R*)-4-[2-Амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол (*транс*-Абакавир), CAS 783292-37-5;

Примесь 5: [(1*R*,4*S*)-4-[2-Амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол (Абакавир энантиомер), CAS 136470-79-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,40 см, силикагель модифицированный трис-3,5-диметилфенилкарбаматом амилозы для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | приведено в таблице; |
| Детектор | спектрофотометрический, 286 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Скорость потока, мл/мин | Режим |
| 0–25 | 100 | 0 | 1,0 | Изократический |
| 25–27 | 100→0 | 0→100 | 1,0 | Линейный градиент |
| 27–37 | 0 | 100 | 0,8 | Изократический |
| 37–39 | 0→100 | 100→0 | 0,8 | Линейный градиент |
| 39–55 | 100 | 0 | 1,0 | Изократический |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Абакавир – 1; примесь 2 – около 0,8; примесь 5 – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками примеси 2 и примеси 5 должно быть не менее 1,0;

– *разрешение* (*R*) между пиками примеси 5 и абакавира должно быть не менее 1,5.

Содержание примеси 5 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1*  | – | площадь пика примеси 5 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | сумма площадей пиков примеси 5 и абакавира на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примеси 5 – не более 0,3 %.

***Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода – трифторуксусная кислота 999,5:0,5.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода – метанол 15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мг стандартного образца смеси родственных примесей абакавира (содержит примеси 1-4), растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

Примесь 1: [(1*S*,4*R*)-4-[2,6-Диамино-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол (Десциклопропил абакавир), CAS 124752-25-6;

Примесь 2: [(1*R*,4*R*)-4-[2-Амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол (*транс*-Абакавир), CAS 783292-37-5;

Примесь 3: 9-[(1*S*,4*R*)-4-{[(2,5-Диамино-6-хлорпиримидин-4-ил)окси]метил}циклопент-2-ен-1-ил]-*N*6-циклопропил-9*H*-пурин-1,6-диамин (О-Пиримидин дериватив абакавир), CAS 1443421-69-9;

Примесь 4: 9-[(1*S*,4*R*)-4-(*трет*-Бутоксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]-*N*6-циклопропил-9*H*-пурин-1,6-диамин (*t*-Бутил дериватив абакавир), CAS 1443421-68-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,39 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–20 | 95→70 | 5→30 | Линейный градиент |
| 20–35 | 70→10 | 30→90 | Линейный градиент |
| 35,1–50 | 95 | 5 | Изократический |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Абакавир – 1 (около 17 мин); примесь 1 – около 0,65; примесь 2 – около 1,04; примесь 3 – около 1,33; примесь 4 – около 1,67.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение(*R*) между пиками абакавира и примеси 2 должно быть не менее 1,5.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография») по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si*  | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  |  | – | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1 – не более 0,2 %;

- примесь 2 – не более 0,2 %;

- примесь 3 – не более 0,2 %;

- примесь 4 – не более 0,2 %;

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

- сумма примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают пики на хроматограмме воды и пики, площадь которых составляет менее 0,05 %.

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

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси».

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца абакавира сульфата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца абакавира сульфата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца абакавира сульфата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца абакавира сульфата:

– *фактор асимметрии пика (AS)* абакавира должен быть не более 2,0;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика абакавира должно быть не более 1,5 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику абакавира, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание абакавира сульфата (C14H18N6O)2·H2SO4 в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

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

**Хранение.** В защищенном от света месте.