**Абиратерона ацетат ФС**

**Абиратерон**

**Abirateroni acetas Вводится впервые**

[17-(Пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ил]ацетат



|  |  |
| --- | --- |
| C26H33NO2 | М.м. 391,55 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % абиратерона ацетата C26H33NO2 в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в спирте 96 %, умерено растворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде.

**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 абиратерона ацетата.

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

**Удельное вращение.** От –35 до –45 в пересчёте на безводное и свободное от органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 0,77 г аммония ацетата в 1,0 л воды.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Спирт 96 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 31 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6,0 мг стандартного образца абиратерона для проверки пригодности системы (содержит примеси 1-10), растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,30 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 15 °С; |
| Скорость потока | 0,45 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % | Режим |
| 0–40 | 50→15 | 20→55 | 30 | Линейный градиент |
| 40–47 | 15→0 | 55→20 | 30→80 | Линейный градиент |
| 47–58 | 0 | 20 | 80 | Изократический |
| 58–60 | 0→50 | 20 | 80→30 | Линейный градиент |
| 60–70 | 50 | 20 | 30 | Изократический |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Относительные времена удерживания (RRT) приведены в таблице 1.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси 8 и примеси 9 должно быть не менее 1,0.

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

*Фактор отклика.* Для расчёта содержания площади пиков примесей делятся на соответствующие факторы отклика. Факторы отклика приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика родственных примесей абиратерона ацетата

| Номер примеси | Химическое название по ИЮПАК | Сокращённое название | Индекс | RRT | Фактор отклика |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | [7-Оксо-17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ил]ацетат | 7-Кетоабиратерона ацетат | ChemSpider 58784079 | Около 0,42 | 1,0 |
|  | [17-(Пиридин-3-ил)-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен-3β-ил]ацетат | α-Эпоксиабиратерона ацетат | ChemSpider 58783390 | Около 0,62 | 0,26 |
|  | [17-(Пиридин-3-ил)-16β,17β-эпоксиандрост-5-ен-3β-ил]ацетат | β-Эпоксиабиратерона ацетат | ChemSpider 58784335 | Около 0,66 | 0,26 |
|  | 17-(Пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ол | Абиратерон | CAS 154229-19-3 | Около 0,69 | 1,0 |
|  | 1-[17-(Пиридин-3-ил)андроста-3,5,16-триен-3β-ил]этан-1-он | 3-Деокси-3-ацетил абиратерон-3-ен | ChemSpider 58780923 | Около 0,85 | 1,0 |
|  | – | Абиратерона ацетат | – | 1(около 34,5 мин) | – |
|  | 3-(3β-Этоксиандроста-5,16-диен-17-ил)пиридин | Абиратерона этиловый эфир | ChemSpider 58781817 | Около 1,18 | 1,0 |
|  | 3-[3β-(Пропан-2-илокси)андроста-5,16-диен-17-ил]пиридин | Абиратерона изопропиловый эфир | ChemSpider 58781818 | Около 1,26 | 1,0 |
|  | 3-[Андроста-3,5,16-триен-17-ил]пиридин | Ангидроабиратерон | CAS 154229-20-6 | Около 1,29 | 1,0 |
|  | (3-(3β-Хлорандроста-5,16-диен-17-ил)пиридин) | 3-Деокси-3-хлорабиратерон | – | Около 1,31 | 1,0 |
|  | 3-[3β-(4-Хлорбутил)андроста-5,16-диен-17-ил]пиридин | *O*-Хлорбутил-абиратерон | – | Около 1,33 | 1,0 |

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 2 – не более 0,25 %;

- примесь 3 – не более 0,25 %;

- примесь 4 – не более 0,20 %;

- примесь 6 – не более 0,20 %;

- примесь 7 – не более 0,20 %;

- любая другая идентифицированная примесь – не более 0,10 %;

- любая неидентифицированная примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,80 %.

Не учитывают пики на хроматограмме ацетонитрила и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (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 1). 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».

*Раствор стандартного образца абиратерона ацетата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 31 мг (точная навеска) стандартного образца абиратерона ацетата, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца абиратерона ацетата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца абиратерона ацетата:

– *фактор асимметрии пика (AS)* абиратерона ацетата должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*– относительное стандартное отклонение* площади пика абиратерона ацетата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*– эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику абиратерона ацетата, должна составлять не менее 75000 теоретических тарелок.

Содержание абиратерона ацетата C26H33NO2 в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

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

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