**Абакавира сульфат, ФС**

**таблетки**

**Абакавир, таблетки**

**Abacaviri sulfas, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат абакавир, таблетки покрытые оболочкой. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит не менее 90 % и не более 110 % от заявленного количества абакавира C14H18N6O.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

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

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество абакавира, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения помещают по одной таблетке.

Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации абакавира сульфата около 0,015 мг/мл.

*Раствор стандартного образца абакавира сульфата*. Около 15,6 мг (точная навеска) стандартного образца абакавира сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл среды растворения, обрабатывают ультразвуком, и доводят объём раствора средой растворения до метки. Охлаждают до комнатной температуры в течение 10 минут. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца абакавира сульфата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество абакавира, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца абакавира; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца абакавира, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абакавира в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абакавира в стандартном образце абакавира сульфата, %. |
|  |  | **–** | молекулярная масса абакавира; |
|  |  | **–** | молекулярная масса абакавира сульфата. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) абакавира C14H18N6O.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытуемый раствор готовят непосредственно перед вводом. Раствор стандартного образца используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 75 мг абакавира, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл фосфорной кислоты разведенной 0,1 %, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Фильтруют. Первые 2 мл фильтрата отбрасывают.

 *Раствор стандартного образца абакавира сульфата.* Около 16,4 мг стандартного образца абакавира сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл растворителя, обрабатывают в течение 2 мин ультразвуком, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 8,0 мг стандартного образца для проверки пригодности системы, содержащего абакавира сульфат и транс-абакавир, прибавляют 5 мл растворителя, обрабатывают в течение 2 мин ультразвуком и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца абакавира сульфата и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Циклопропилдиаминопурин: *N*6-Циклопропил-7*H*-пурин-2,6-диамин, CAS 120503-69-7;

примесь C (десциклопропил абакавир): [(1*S*,4*R*)-4-[2,6-Диамино-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол, CAS 124752-25-6.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Абакавир – 1 (около 18 мин), примесь С– около 0,66, циклопропилдиаминопурин абакавир – около 0,57.

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

- *фактор асимметрии* пика абакавира должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика абакавира должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки* для пика абакавира должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками абакавира и [(1*R*,4*R*)-4-[2-Амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол должно быть не менее 1,5.

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

Содержание любой единичной примеси в препарате в (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме раствора стандартного образца абакавира; |
|  | *а* | **–** | навеска порошка, растертых таблеток г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца абакавира, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абакавира в стандартном образце абакавира сульфата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абакавира в одной таблетке, мг; |
|  |  | **–** | молекулярная масса абакавира; |
|  |  | **–** | молекулярная масса абакавира сульфата. |

*Допустимое содержание примесей.*

 - Примесь Циклопропилдиаминопурин *N6*- циклопропил-9*H*-пурин-

 2,6-диамин – не более 0,2 %;

 -  примесь С – не более 0,2 %;

-  любая другая примесь не более 0,2 %;

- сумма всех примесей не более 1,0 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

 Подвижную фазу, испытуемый раствор и раствор стандартного образца используют свежеприготовленными.

 *Подвижная фаза А (ПФ А).* Трифторуксусная кислота—вода 0,5:999,5.

 *Подвижная фаза Б (ПФ Б).* Вода—метанол 150:850.

 *Фосфорная кислота разведенная 0,1 %.* В мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую небольшое количество воды, помещают 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Точнуюнавеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 120 мг абакавира, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 млфосфорной кислоты разведенной 0,1 %, доводят объём раствора растворителем до метки. Фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата, доводят объём раствора фосфорной кислоты разведенной 0,1 % до метки.

*Раствор стандартного образца абакавира сульфата.* Около 13,7 мг (точная навеска) стандартного образца абакавира сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл фосфорной кислоты разведенной 0,1 % и обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 оС; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  2-кратное от времени удерживания основного пика. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 –20 | 95 → 70 | 5 → 30 |
| 20 – 35 | 70→10 | 30→90 |
| 35 – 40 | 10 | 90 |
| 40 – 41 | 10→ 95 | 90→ 5 |
| 41–50 | 95 | 5 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца абакавира сульфата.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца абакавира сульфата:

- *фактор асимметрии* пика абакавира должен быть не более 2,5;

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

 - *эффективность хроматографической колонки* для пика абакавира должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание абакавира C14H18N6O в таблетках в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика абакавира на хроматограмме раствора стандартного образца абакавира сульфата; |
|  | *а* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца абакавира сульфата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абакавира в стандартном образце абакавира, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  |  | **–** | молекулярная масса абакавира; |
|  |  | **–** | молекулярная масса абакавира сульфата. |

Хранение. В защищённом от света месте.