**Абиратерона ацетат, таблетки ФС**

**Абиратерон, таблетки**

**Abirateroni acetatis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат абиратерона ацетат, таблетки (таблетки, таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества абиратерона ацетата C26H33NO2.

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

**Подлинность.**

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

*2. Спектрофотометрия (*ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 340 нм должен иметь максимум при длине волны 253 нм.

Для определения точную навеску порошка тщательно растертых таблеток, соответствующую около 5 мг абиратерона ацетата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют около 60 мл метанола для жидкостной хроматографии, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 5-10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мл полученного раствора, доводят объем раствора метанолом до метки, перемешивают и фильтруют. В качестве раствора сравнения используют метанол.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество абиратерона ацетата, переходящего в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,05 М фосфатный буферный раствор рН 4,5, содержащий 0,25 % натрия лаурилсульфата; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50±2 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

Испытуемый раствор, стандартный раствор и растворы сравнения защищают от света.

*Буферный раствор (0,05 М фосфатный буферный раствор рН 4,5).* Около 8,82 г натрия фосфата одноосновного дигидрата помещают в химический стакан вместимостью 1000 мл, прибавляют 900 мл воды, перемешивают, доводят рН раствора до (4,50±0,05) с помощью натрия гидроксида раствора 5 М или фосфорной кислоты концентрированной. Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Среда растворения.* Около 2,5 г натрия лаурилсульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 900 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора рН 4,5. Перемешивают до полного растворения навески, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 550 мл ацетонитрила для хроматографии, прибавляют 450 мл воды, 0,5 мл муравьиной кислоты безводной и перемешивают.

*Раствор стандартного образца.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца абиратерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют около 2 мл ацетонитрила для хроматографии, перемешивают, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают.

Срок годности испытуемого раствора и раствора стандартного образца: 72 ч при температуре 25°С.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| ПредколонкаКолонка | 4 × 3 мм, октадецилсилил силикагель для хроматографии (С18) 30 × 4,6 мм, октадецилсилил силикагель для хроматографии С18(2), 5 мкм; |
| Температура колонкиТемпература автосемплера | 23°С;25°С |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 252 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 6 мин. |

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора стандартного образца:

- *фактор асимметрии пика* абиратерона ацетата не более 2,0;

-*относительное стандартное отклонение* площадей пиков абиратерона ацетата должно быть не более 2,0 %.

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

$$X=\frac{S∙a\_{0}∙P∙900∙100}{S\_{0}∙L∙50∙100}=\frac{S∙a\_{0}∙P∙18}{S\_{0}∙L} $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца абиратерона ацетата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца абиратерона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абиратерона ацетата в стандартном образце абиратерона, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абиратерона ацетата в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) абиратерона ацетата C26H33NO2.

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

Испытуемый раствор, стандартный раствор и растворы сравнения защищают от света; раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода очищенная.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил для хроматографии.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 0,3 г абиратерона ацетата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют около 50 мл метанола для жидкостной хроматографии, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, перемешивают в течение 30 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают. Полученный раствор центрифугируют в течение 20 мин при 11000 об/мин. Полученную надосадочную жидкость используют в качестве испытуемого раствора.

*Раствор стандартного образца.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца абиратерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл метанола для жидкостной хроматографии, перемешивают до полного растворения навески, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор 1). В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора метанолом для жидкостной хроматографии до метки, перемешивают (раствор 2). В мерную колбу вместимостью 5 мл переносят 1,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В микропробирку вместимостью 2 мл помещают 1 мл раствора 1, прибавляют 10 мкл натрия гидроксида раствора 0,1 М, перемешивают. Раствор в микропробирке помещают под УФ-лампу и выдерживают в течение 1 ч при длине волны 254 нм. В результате деградации в растворе образуются примеси: абиратерон, β-эпоксиабиратерона ацетат, примесь с относительным временем удерживания около 0,96.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,25 мл раствора 2, доводят объем раствора метанолом для жидкостной хроматографии до метки и перемешивают.

Примечание.

Примесь 7-кетоабиратерона ацетат: [7-Оксо-17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ил]ацетат, ChemSpider 58784079.

Примесь α-эпоксиабиратерона ацетат: [17-(Пиридин-3-ил)-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен-3β-ил]ацетат, ChemSpider 58783390.

Примесь β-эпоксиабиратерона ацетат: [17-(Пиридин-3-ил)-16β,17β-эпоксиандрост-5-ен-3β-ил]ацетат, ChemSpider 58784335.

Примесь абиратерон: 17-(Пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ол, CAS 154229-19-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| ПредколонкаКолонка | 4 × 3мм, октилсилил силикагель для хроматографии (С8) 150 × 4,6 см, октилсилил силикагель для хроматографии С8(2), 5 мкм |
| Температура колонкиТемпература автосемплера | 30 °С5°С |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм |
| Объём пробыВремя хроматографированияРежим хроматографирования | 10 мкл93 мин |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 60 | 40 |
| 10 – 34 | 60 → 30 | 40 → 70 |
| 34 – 60 | 30 | 70 |
| 60 – 63 | 30 → 0 | 70 → 100 |
| 63 – 83 | 0 | 100 |
| 83 – 83,1 | 0 → 60 | 100 → 40 |
| 83,1 – 93 | 60 | 40 |

Уравновешивают колонку подвижной фазой при исходном соотношении элюэнтов до достижения стабильной базовой линии.

Ориентировочное время удерживания пика абиратерона ацетата около 38,7 мин.

*Относительные времена удерживания соединений.* Абиратерона ацетат - 1; 7-кетоабиратерона ацетат – около 0,61; абиратерон – около 0,63; α-эпоксиабиратерона ацетат – около 0,74; β-эпоксиабиратерона ацетат – около 0,79.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика абиратерона ацетата должно быть не более 2,0 %;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику абиратерона ацетата, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками абиратерона ацетата и примеси с относительным временем удерживания около 0,96 должно быть не менее 1,5.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: 7-кетоабиратерона ацетат –0,79; абиратерон –0,78; α-эпоксиабиратерона ацетат – 0,96; β-эпоксиабиратерона ацетат –0,96.

Содержание каждой из примесей в препарате (*Х)* в процентах рассчитывают по формуле:

$$X=\frac{S∙a\_{0}∙1∙1∙G∙P∙100∙100}{S\_{0}∙25∙100∙5∙100∙a∙L}=\frac{S∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙L∙a∙125}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | **–** | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика абиратерона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца абиратерона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абиратерона ацетата в стандартном образце абиратерона ацетата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абиратерона ацетата в одной таблетке, мг; |

*Допустимое содержание примесей:*

- 7-кетоабиратерон ацетат – не более 0,5%;

- α-эпоксиабиратерон ацетат – не более 0,8%;

- β-эпоксиабиратерон ацетат – не более 0,8%;

- абиратерон – не более 0,4%;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2%;

- сумма примесей – не более 2,0%.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования», способ 2.

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.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца абиратерона ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл метанола для жидкостной хроматографии, перемешивают до полного растворения навески, обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

Хроматографируют раствор стандартного образца и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* пика (*As*) должен составлять от 0,8 до 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика абиратерона ацетата должно быть не более 2,0 %;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику абиратерона ацетата, должна быть не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание абиратерона ацетата C26H33NO2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S∙a\_{0}∙G∙P∙100}{S\_{0}∙25∙a∙L}=\frac{S∙a\_{0}∙G∙P∙4}{S\_{0}∙a∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | **–** | площадь пика абиратерона ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика абиратерона ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца абиратерона ацетата; |
|  | *a* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца абиратерона ацетата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание абиратерона ацетата в стандартном образце абиратерона ацетата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество абиратерона ацетата в одной таблетке, мг. |

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