**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Абакавира сульфат** |  | **ФС** |
| **Абакавир** |  |  |
| **Abacaviri sulfas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| (C14H18N6O)2·H2SO4 | М.м. 670,74 |
| [188062-50-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 % и метиленхлориде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца абакавира сульфата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика 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»).

ИСПЫТАНИЯ

**Родственные примеси**

***Энантиомерная чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Гептан—2-пропанол—диэтиламин 850:150:1.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Гептан—2-пропанол 500:500.

*Растворитель.* Трифторуксусная кислота—метанол 0,5:100.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в 30 мл растворителя, обрабатывая при необходимости ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 30 мл 2-пропанола и доводят объём раствора гептаном до метки.

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

Примечание

Примесь 2 (*транс*-абакавир): [(1*R*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол [783292-37-5].

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Детектор | спектрофотометрический, 286 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

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

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

*Относительное время удерживания соединений.* Абакавир – 1 (около 17 мин); примесь 2 – около 0,8; примесь 5 – около 0,9.

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

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

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

Содержание примеси 5 в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 5 – не более 0,3 %.

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

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в воде, обрабатывая при необходимости ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры 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 фармакопейного 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 (десциклопропил абакавир): [(1*S*,4*R*)-4-[2,6-диамино-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол [124752-25-6].

Примесь 2 (*транс*-абакавир): [(1*R*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол [783292-37-5].

Примесь 3 (*О*-пиримидиновое производное абакавира): 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 [1443421-69-9].

Примесь 4 (*t*-бутиловое производное абакавира): 9-[(1*S*,4*R*)-4-(*трет*-бутоксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]-*N*6-циклопропил-9*H*-пурин-1,6-диамин [1443421-68-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 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, % |
| 0–20 | 95 → 70 | 5 → 30 |
| 20–35 | 70 → 10 | 30 → 90 |
| 35,1–50 | 95 | 5 |

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

*Относительное время 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 1,7.

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

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*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, площадь которых составляет менее 0,05 %.

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Определение проводят в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в воде, обрабатывая при необходимости ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца абакавира сульфата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца абакавира сульфата, растворяют в воде, обрабатывая при необходимости ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём 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 введений).

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика абакавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика абакавира на хроматограмме раствора стандартного образца абакавира сульфата; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца абакавира сульфата, мг; |
|  | *P* | – | содержание абакавира сульфата в фармакопейном стандартном образце абакавира сульфата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.