**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Абиратерона ацетат** |  | **ФС** |
| **Абиратерон** |  |  |
| **Abirateroni acetas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C26H33NO2 | М.м. 391,55 |
| [154229-18-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде.

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 абиратерона ацетата.

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

ИСПЫТАНИЯ

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

В ходе испытания растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,77 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Спирт 96 %.

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, с полярными группами, эндкепированный, для хроматографии, 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, % |
| 0–40 | 50 → 15 | 20 → 55 | 30 |
| 40–47 | 15 → 0 | 55 → 20 | 30 → 80 |
| 47–58 | 0 | 20 | 80 |
| 58–60 | 0 → 50 | 20 | 80 → 30 |
| 60–70 | 50 | 20 | 30 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Относительное время удерживания соединений (RRT) приведено в таблице 1.

Для идентификации пиков примесей 1-10 используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей, площади пиков примеси 2 и примеси 3 умножают на 3,85.

Таблица 1 *–* Характеристика родственных примесей абиратерона ацетата

| Номер примеси | Химическое название по ИЮПАК | Сокращённое название | Индекс | RRT |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | [7-оксо-17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ил]ацетат | 7-Кетоабиратерона ацетат | [2410075-48-6] | Около 0,42 |
|  | [17-(пиридин-3-ил)-16α,17α-эпоксиандрост-5-ен-3β-ил]ацетат | α-Эпоксиабиратерона ацетат | [2484719-11-9] | Около 0,62 |
|  | [17-(пиридин-3-ил)-16β,17β-эпоксиандрост-5-ен-3β-ил]ацетат | β-Эпоксиабиратерона ацетат | [2484719-26-6] | Около 0,66 |
|  | 17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ол | Абиратерон | [154229-19-3] | Около 0,69 |
|  | 1-[17-(пиридин-3-ил)андроста-3,5,16-триен-3β-ил]этан-1-он | 3-Деокси-3-ацетилабиратерон-3-ен | – | Около 0,85 |
|  | – | Абиратерона ацетат | – | 1 (около 34,5 мин) |
|  | 3-(3β-этоксиандроста-5,16-диен-17-ил)пиридин | Абиратерона этиловый эфир | [2484719-14-2] | Около 1,18 |
|  | 3-[3β-(пропан-2-илокси)андроста-5,16-диен-17-ил]пиридин | Абиратерона изопропиловый эфир | [2484719-15-3] | Около 1,26 |
|  | 3-[андроста-3,5,16-триен-17-ил]пиридин | Ангидроабиратерон | [154229-20-6] | Около 1,29 |
|  | (3-(3β-хлорандроста-5,16-диен-17-ил)пиридин) | 3-Деокси-3-хлорабиратерон | – | Около 1,31 |
|  | 3-[3β-(4-хлорбутил)андроста-5,16-диен-17-ил]пиридин | *O*-Хлорбутил-абиратерон | – | Около 1,33 |

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси 2 и 3 – не более 0,25 % каждая;

- примеси 4, 6 и 7 – не более 0,20 % каждая;

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

- сумма примесей – не более 0,80 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика абиратерона ацетата на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,25 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), 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.

*Раствор стандартного образца абиратерона ацетата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 31 мг (точная навеска) фармакопейного 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 более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика абиратерона ацетата должно быть не более 2,0 % (6 введений).

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца абиратерона ацетата, мг; |
|  | *P* | – | содержание абиратерона ацетата в фармакопейном стандартном образце абиратерона ацетата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.