**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ралтегравир калия** |  | **ФС.2.1.0556** |
| **Ралтегравир** |  |  |
| **Raltegravirum kalicum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| C20H20FKN6O5 | М.м. 482,51 |
| [871038-72-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-Метил-2-[2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)пропан-2-ил]-6-оксо-4-{[(4-фторфенил)метил]карбамоил}-1,6-дигидропиримидин-5-олат калия.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ралтегравира калия C20H20FKN6O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в гептане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца ралтегравира калия.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерные реакции на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота разведённая 0,1 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 250:750.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 100 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до температуры 15–25 °С и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца ралтегравира примеси Е, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором.

*Раствор для идентификации пика C.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают в течение 30 мин. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для идентификации пиков F и G.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца ралтегравира для идентификации пиков (содержит примесь F и примесь G), прибавляют 20 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь С: 2-{2-[2-(ацетогидразидо)-2-оксоацетамидо]пропан-2-ил}-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-*N*-[(4-фторфенил)метил]-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамид [1391918-17-4].

Примесь Е: 1-метил-2-[2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо) пропан-2-ил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин [1193687-87-4].

Примесь F: этил[(1*E*)-*N*-{[2-(5-Гидрокси-1-метил-6-оксо-4-{[(4-фторфенил)метил]карбамоил}-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропан-2-ил]оксамоил}этангидразонат].

Примесь G: этил[(1*Z*)-*N*-{[2-(5-гидрокси-1-метил-6-оксо-4-{[(4-фторфенил)метил]карбамоил}-1,6-дигидропиримидин-2-ил)пропан-2-ил]оксамоил}этангидразонат].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 15 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 75 | 25 |
| 2–5 | 75 → 60 | 25 → 40 |
| 5–10 | 60 → 55 | 40 → 45 |
| 10–19 | 55 → 10 | 45 → 90 |
| 19–22 | 10 → 5 | 90 → 95 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пика С, раствор для идентификации пиков F и G, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ралтегравир – 1 (около 10 мин), примесь С – около 0,7; примесь Е – около 0,95; примесь G – около 1,1; примесь F – около 1,15.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси C используют хроматограмму раствора для идентификации пика C. Для идентификации пика примеси E используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пиков примеси F и G используют хроматограмму раствора для идентификации пиков F и G и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу ралтегравира для идентификации пиков.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси C умножают на 1,6.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси С не должна превышать двухкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей Е, F и G не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,6 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, смесь метанол—формамид 1:1.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии 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 ралтегравира калия.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца ралтегравира калия, прибавляют 100 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до температуры 15–25 °С и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ралтегравира калия и испытуемый раствор.

Содержание ралтегравира калия C20H20FKN6O5 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙250∙(100-W)},$$ |  |
| где | *S*1 | – | площадь пика ралтегравира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ралтегравира на хроматограмме раствора стандартного образца ралтегравира калия; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца ралтегравира калия, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание ралтегравира калия в фармакопейном стандартном образце ралтегравира калия, %. |

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.