МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Саквинавира мезилат** |  | **ФС.2.1.0566** |
| **Саквинавир** |  |  |
| **Saquinaviri mesilas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C38H50N6O5·CH4O3S | М.м. 766,95 |
| [149845-06-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-*N*1-[(2*S*,3*R*)-4-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-(*трет*-Бутилкарбамоил)окстагидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-3-гидрокси-1-фенилбутан-2-ил]-2-(хинолин-2-карбоксамидо)бутандиамида метансульфонат.

Cодержит не менее 97,5 % и не более 102,0 % саквинавира мезилата C38H50N6O5·CH4O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость.** Умеренно растворим в метаноле, мало растворим в спирте 96 % и практически нерастворим в воде.

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 саквинавира мезилата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –35,0 до –42,0 в пересчёте на безводное вещество (0,5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Растворитель.* Вода для хроматографии—ацетонитрил 47:53.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2,5 мл натрия гидроксида раствора концентрированного, прибавляют 900 мл воды для хроматографии и доводят рН хлорной кислотой до 1,8. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой для хроматографии до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил 38:62.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, обрабатывая ультразвуком, и после охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора 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 пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца саквинавира для проверки пригодности системы (содержит примеси А, B, С и D) растворяют в 1,0 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком в течение 2 мин.

Примечание

Примесь А:(2*S*)-1-амино-1-оксо-2-(хинолин-2-илкарбоксамидо)бутановая кислота [136465-98-0].

Примесь В: этил[(2*S*)-1-Амино-1-оксо-2-(хинолин-2-илкарбоксамидо)бутаноат].

Примесь С: (3*S*,4a*S*,8a*S*)-2-[(2*R*,3*S*)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутил]-*N*-*трет*-бутил декагидроизохинолин-3-карбоксамид [136522-17].

Примесь D: (2*R*)-*N*1-[(2*S*,3*R*)-4-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-(*трет*-бутилкарбамоил)окстагидроизохинолин-2(1*H*)-ил]-3-гидрокси-1-фенилбутан-2-ил]-2-(хинолин-2-карбоксамидо)бутандиамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм, сферический; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1 | 50 | 50 |
| 1–31 | 50 → 0 | 50 → 100 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Саквинавир – 1 (около 17 мин); примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,3; примесь С – около 0,5, примесь D – около 0,9.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей A, B, C и D используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу саквинавира для проверки пригодности системы (содержит примеси А, B, С и D).

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси D и саквинавира должно быть не менее 3,0.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,5; примесь В – 0,5; примесь С – 2,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей A, B и С 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 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 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 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 саквинавира мезилата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца саквинавира мезилата, растворяют в растворителе, обрабатывая ультразвуком, и после охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца саквинавира мезилата и испытуемый раствор.

Содержание саквинавира мезилата C38H50N6O5·CH4O3S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика саквинавира на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика саквинавира на хроматограмме раствора стандартного образца саквинавира мезилата; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца саквинавира мезилата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание саквинавира мезилата в фармакопейном стандартном образце саквинавира мезилата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренном упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.