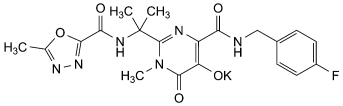
04/2018:2887

raltegravirum kalicum

Raltegrawir potasowy

*Raltegravir potassium;* *Raltégravir potassique*



C20H20FKN6O5 m.cz. 482,5

[871038-72-1]

DEFINICJA

Potasu 4-[[(4-fluorofenylo)metylo]karbamoilo]-1-metylo-2-[2-[(5-metylo-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)formamido]propan-2-ylo]-6-okso-1,6-dihydropirymidyn-5-olan.

*Zawartość:* od 98,0% do 102,0% (w przeliczeniu na bezwodną substancję).

WŁAŚCIWOŚCI

*Wygląd:* biały lub prawie biały proszek.

*Rozpuszczalność:* substancja rozpuszczalna w wodzie, bardzo trudno rozpuszczalna w etanolu (96%), praktycznie nierozpuszczalna w heptanie.

Substancja wykazuje polimorfizm (*5.9*).

TOŻSAMOŚĆ

A. Absorpcyjna spektrofotometria w podczerwieni (*2.2.24*).

*Porównanie: raltegrawir potasowy CSP.*

Jeżeli widma otrzymane w stanie stałym wykazują różnice, rozpuścić oddzielnie substancję badaną i substancję porównawczą w *metanolu OD*, odparować do sucha i zarejestrować nowe widma używając pozostałości.

1. Substancja badana wykazuje reakcję (b) na potas(*2.3.1*).

BADANIA

**Substancje pokrewne.** Chromatografia cieczowa (*2.2.29*).

*Mieszanina rozpuszczalników:* *acetonitryl OD1*, *woda OD* (25:75 *V/V*).

*Roztwór badany*. Rozpuścić 25,0 mg substancji badanej w 100 mL mieszaniny rozpuszczalników*,* poddając 5 min ultradźwiękom.Dodaćok. 140 mL mieszaniny rozpuszczalników, następnie uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 250,0 mL.

*Roztwór porównawczy (a).* Rozpuścić 25,0 mg *raltegrawiru potasowego* *CSP* w 100 mL mieszaniny rozpuszczalników, poddając 5 min ultradźwiękom.Dodaćok. 140 mL mieszaniny rozpuszczalników, następnie uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 250,0 mL.

*Roztwór porównawczy (b).* Uzupełnić 1,0 mL roztworu badanego mieszaniną rozpuszczalników do 100,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL tego roztworu mieszaniną rozpuszczalników do 10,0 mL.

*Roztwór porównawczy (c).* Rozpuścić 2 mg *raltegrawiru zanieczyszczenia E* *CSP* w mieszaninie rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 20,0 mL. Uzupełnić 1,0 mL roztworu roztworem porównawczym (a) do 50,0 mL.

*Roztwór porównawczy (d).* W celu przygotowania *in situ* zanieczyszczenia C, rozpuścić 20 mg substancji badanej w roztworze *wodorotlenku* *sodu OD* (40 g/L) i uzupełnić takim samym rozpuszczalnikiem do 10,0 mL. Mieszać roztwór 30 min. Do 5,0 mL roztworu dodać 5 mL *kwasu solnego OD* (103 g/L) i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

*Roztwór porównawczy (e).* Rozpuścić 5 mg *raltegrawiru do identyfikacji piku* *CSP* (zawierającego zanieczyszczenia F i G) w 20 mL mieszaniny rozpuszczalników, poddając 5 min ultradźwiękom.Dodać ok. 25 mL mieszaniny rozpuszczalników i uzupełnić mieszaniną rozpuszczalników do 50,0 mL.

*Kolumna:*

* *wymiary:* długość 0,15 m, średnica wewnętrzna 4,6 mm;
* *faza nieruchoma: żel krzemionkowy do chromatografii z grupami fenylosililowymi OD* (3,5 µm);
* *temperatura:* 15ºC.

Faza ruchoma:

* faza ruchoma A: 0,1% (V/V) kwas fosforowy OD;
* faza ruchoma B: acetonitryl do chromatografii OD;

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Czas  (min) | Faza ruchoma A  (% *V/V*) | Faza ruchoma B  (% *V/V*) |
| 0 – 2  2 – 5  5 – 10  10 – 19  19 – 22 | 75  75 → 60  60 → 55  55 → 10  10 → 5 | 25  25 → 40  40 → 45  45 → 90  90 → 95 |

*Szybkość przepływu:* 1,0 mL/min.

*Detekcja:* spektrofotometr przy 220 nm.

*Wprowadzenie:* 10 µL roztworu badanego i roztworów porównawczych (b), (c), (d) i (e).

*Identyfikacja zanieczyszczeń:* do identyfikacji piku zanieczyszczenia C użyć chromatogramu roztworu porównawczego (d); do identyfikacji piku zanieczyszczenia E użyć chromatogramu roztworu porównawczego (c); do identyfikacji pików zanieczyszczeń F i G użyć chromatogramu dostarczonego z *raltegrawirem do identyfikacji piku CSP* i chromatogramu roztworu porównawczego (e).

*Retencja względna* w porównaniu z raltegrawirem (czas retencji = ok. 10 min): zanieczyszczenie C = ok. 0,7; zanieczyszczenie E = ok. 0,95; zanieczyszczenie G = ok. 1,1; zanieczyszczenie F = ok. 1,15.

*Przydatność układu:* roztwór porównawczy (c):

* *rozdzielczość:* nie mniej niż 1,5 pomiędzy pikami zanieczyszczenia E i raltegrawiru.

Obliczenie procentowych zawartości:

* *współczynnik korekcyjny:* powierzchnię piku zanieczyszczenia C pomnożyć przez 1,6;
* dla każdego zanieczyszczenia, użyć stężenia raltegrawiru w roztworze porównawczym (b).

*Wartości graniczne:*

* *zanieczyszczenie C:* nie więcej niż 0,3%;
* *zanieczyszczenia E, F, G:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,15%;
* *zanieczyszczenia indywidualnie nieokreślane:* dla każdego zanieczyszczenia, nie więcej niż 0,10%;
* *suma zanieczyszczeń:* nie więcej niż 0,5%;
* *próg wykazywania:* 0,05%.

**Woda** (*2.5.12*): nie więcej niż 0,6%; do wykonania badania użyć 0,500 g substancji badanej.

Jako rozpuszczalnika użyć mieszaniny równych objętości *metanolu OD* i *formamidu OD*.

ZAWARTOŚĆ

Chromatografia cieczowa (*2.2.29*) jak podano w badaniu substancji pokrewnych z następującą zmianą.

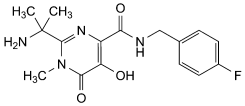
*Wprowadzenie:* roztwór badany i roztwór porównawczy (a).

Obliczyć procentową zawartość raltegrawiru (C20H20FKN6O5) uwzględniając podaną zawartość *raltegrawiru potasowego CSP*.

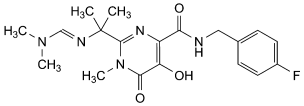
ZANIECZYSZCZENIA

*Zanieczyszczenia indywidualnie określane: C, E, F, G*.

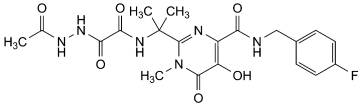
*Inne wykrywalne zanieczyszczenia* (następujące substancje, jeżeli są obecne w wystarczającej ilości, mogą być wykryte w jednym z badań podanych w monografii. Są ograniczone przez ogólne kryterium akceptacji dla innych lub nieokreślanych indywidualnie zanieczyszczeń i/lub przez monografię ogólną *Corpora ad usum pharmaceuticum (2034).* Nie jest więc konieczne identyfikowanie tych zanieczyszczeń w celu wykazania zgodności substancji. Patrz także *5.10. Kontrola zanieczyszczeń w substancjach do celów farmaceutycznych*): *A*, *B*, *D*, *H*.



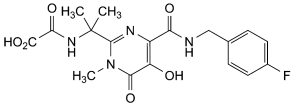
1. 2-(2-aminopropan-2-ylo)-*N*-[(4-fluorofenylo)metylo]-5-hydroksy-1-metylo-6-okso-1,6-dihydropirymidyno-4-karboksyamid,



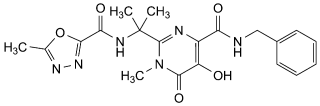
1. 2-[2-[(*E*)-[(dimetyloamino)metylideno]amino]propan-2-ylo]-*N*-[(4-fluorofenylo)metylo]-5-hydroksy-1-metylo-6-okso-1,6-dihydropirymidyno-4-karboksyamid,



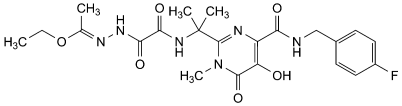
1. 2-[2-[2-(2-acetylohydrazyn-1-ylo)-2-oksoacetamido]propan-2-ylo]-*N*-[(4-fluorofenylo)metylo]-5-hydroksy-1-metylo-6-okso-1,6-dihydropirymidyno-4-karboksyamid,



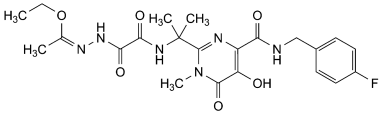
1. kwas *N*-[2-[4-[[(4-fluorofenylo)metylo]karbamoilo]-5-hydroksy-1-metylo-6-okso-1,6-dihydropirymidyn-2-ylo]propan-2-ylo]oksamowy,



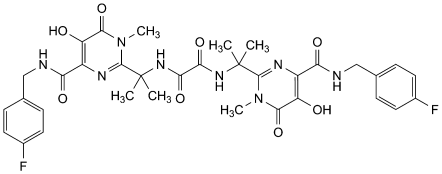
1. *N*-benzylo-5-hydroksy-1-metylo-2-[2-[(5-metylo-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)formamido]propan-2-ylo]-6-okso-1,6-dihydropirymidyno-4-karboksyamid,



1. etylu (1*E*)-*N*-[[2-[4-[[(4-fluorofenylo)metylo]karbamoilo]-5-hydroksy-1-metylo-6-okso-1,6-dihydropirymidyn-2-ylo]propan-2-ylo]oksamoilo]etanohydrazonian,



1. etylu (1*Z*)-*N*-[[2-[4-[[(4-fluorofenylo)metylo]karbamoilo]-5-hydroksy-1-metylo-6-okso-1,6-dihydropirymidyn-2-ylo]propan-2-ylo]oksamoilo]etanohydrazonian,



1. *N*,*N’*-bis[2-[4-[[(4-fluorofenylo)metylo]karbamoilo]-5-hydroksy-1-metylo-6-okso-1,6-dihydropirymidyn-2-ylo]propan-2-ylo]oksamid.