**Иматиниба мезилат ФС**

**Иматиниб**

**Imatinibi mesilas Вводится впервые**

*N*-(4-Метил-3-{[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]бензамида метансульфонат (1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C29H31N7O·CH4O3S | М.м. 589,7 |

Cодержит:

– не менее 95,0 % и не более 105,0 % иматиниба мезилата C29H31N7O·CH4O3S в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество;

– не менее 15,0 % и не более 17,0 % метансульфоновой кислоты CH4O3S (М.м. 96,11) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. От белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Очень легко растворим или легко растворим в воде, растворим или легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетонитриле.

**Подлинность.** *1. ИК-спектрометрия.* Спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца иматиниба мезилата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола безводного, выпаривают досуха под вакуумом при 60 °С и давлении 0,7 МПа и записывают спектры сухих остатков.

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

**Родственные примеси.**

***Примеси А, B, C, D и другие.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода для хроматографии 3:7.

*Подвижная фаза А (ПФА).* 2,12 г натрия октансульфоната растворяют в 700 мл воды, прибавляют 300 мл ацетонитрила и 1,2 мл фосфорной кислоты разведенной 10 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. 2,12 г натрия октансульфоната растворяют в 100 мл воды, прибавляют 900 мл ацетонитрила и 1,2 мл фосфорной кислоты разведенной 10 %.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 1 мг стандартного образца иматиниба для проверки пригодности системы (содержит иматиниба примеси A, B, C, D и J) растворяют в 2,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. 5,0 мл раствора сравнения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем до метки.

*Примечание.*

Примесь А: (2*E*)-3-(Диметиламино)-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он, CAS 55314-16-4;

Примесь B: *N*-(3-Карбамимидамидо-4-метилфенил)-4-[(4-метилпиримидин-1-ил)метил]бензамид, CAS 581076-65-5;

Примесь C: *N*-(4-Метил-3-{[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-4-(пиперазин-1-илметил)бензамид, CAS 404844-02-6;

Примесь D: **1-Метил-1,4-бис({4-[(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)карбамоил]фенил}метил)-1λ5-пиперазин-1-илий хлорид**, ChemSpider 58779073;

Примесь J: 1-Метил-4-({4-[(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)карбамоил]фенил}метил)-1λ5-пиперазин-1-илий-1-олат, CAS 571186-91-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 2,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 267 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–16 | 98 | 2 | Изократический |
| 16–30 | 98→50 | 2→50 | Линейный градиент |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу иматиниба для проверки пригодности системы.

*Относительные времена удерживания соединений.* Иматиниб – 1 (около 11 мин); примесь A – около 0,2; примесь B – около 0,6; примесь J – около 0,9; примесь C – около 1,2; примесь D – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*R*) между пиками иматиниба и иматиниба примеси С должно быть не менее 3,0;

– *отношение максимум/минимум (p/v)* должно быть не менее 1,3, где *p*– высота пика иматиниба примеси J, *v –* высота от базовой линии до нижней точки линии перегиба между пиком иматиниба примеси J и пиком иматиниба;

*– отношение сигнал/шум (S/N)* для пика иматиниба должно быть не менее 20.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 2,2; примесь B – 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пиков иматиниба примеси A и иматиниба примеси B не должны превышать более чем в 1,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика иматиниба примеси C не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика иматиниба примеси D не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 8 раз площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 ).

Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

***Примесь F.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода для хроматографии 3:7.

*Подвижная фаза А (ПФА).* 1,26 г аммония формиата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят тем же растворителем до метки. Полученный раствор доводят с помощью безводной муравьиной кислоты до pH 3,4-3,5.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 500 мл ацетонитрила, прибавляют 0,5 мл безводной муравьиной кислоты, перемешивают и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иматиниба примеси F.* Около 2 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Примечание.*

Примесь F: *N*-(5-Амино-2-метилфенил)-4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин, CAS 152460-10-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 × 0,30 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | масс-спектрометрический; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Тип ионизации | электроспрей (ESI); |
| Режим электрораспыления | положительный (ESI+); |
| Напряжение ионизации | 4,0 Кв |
| Рабочий режим | мониторинг избранного иона (SIM) |
| Массовый заряд | 278,20 m/z |
| Напряжение на капилляре | +3 кВ; |
| Температура газа | 300 °С |
| Расход газа-распылителя | 3 л/мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–6 | 80 | 20 | Изократический |
| 6–10 | 80→20 | 20→80 | Линейный градиент |
| 10–15 | 20 | 80 | Изократический |

Хроматографируют последовательно испытуемый раствор и раствор стандартного образца иматиниба примеси F.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба примеси F:

– *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика иматиниба примеси F должно быть не менее 20;

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) иматиниба примеси F должен быть не более 2.

– *относительное стандартное отклонение* площади пика иматиниба примеси F должно быть не более 10 % (6 определений).

Содержание иматиниба примеси F в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика иматиниба примеси F на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика иматиниба примеси F на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба примеси F; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца иматиниба примеси F, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг. |
|  | *P* | − | содержание иматиниба примеси F в стандартном образце иматиниба примеси F, %. |

*Допустимое содержание примеси:*

– примесь F – не более 0,002 %.

***Примесь H.*** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода для хроматографии 3:7.

*Подвижная фаза А (ПФА).* 2,12 г натрия октансульфоната растворяют в смеси, состоящей из 700 мл воды, 300 мл ацетонитрила и 1,2 мл фосфорной кислоты разведенной 10 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* 2,12 г натрия октансульфоната растворяют в смеси, состоящей из 100 мл воды, 900 мл ацетонитрила и 1,2 мл фосфорной кислоты разведенной 10 %.

*Испытуемый раствор.* Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иматиниба примеси А.* Содержимое виалы стандартного образца иматиниба примеси А растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца иматиниба примеси H (А).* Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба примеси H помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иматиниба примеси H (Б).* 5,0 мл раствора стандартного образца иматиниба примеси H (А) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Помещают 0,150 г субстанции в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляют 1,0 мл раствора стандартного образца иматиниба примеси H (А) и 1,0 мл раствора стандартного образца иматиниба примеси А, растворяют в смеси растворителей, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Примечание.*

Примесь H: 1-(Пиридин-3-ил)этан-1-он, CAS 350-03-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 2,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 227 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–6 | 98 | 2 | Изократический |
| 6–8 | 98→20 | 2→80 | Линейный градиент |
| 8–10 | 20 | 80 | Изократический |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор стандартного образца иматиниба примеси H (Б).

*Относительные времена удерживания соединений.* Иматиниб – 1 (около 8 мин); примесь A – около 0,17; примесь H – около 0,2.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками иматиниба примеси A и иматиниба примеси H должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба примеси Н (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика иматиниба примеси Н должно быть не более 10 % (6 определений).

Содержание иматиниба примеси H в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика иматиниба примеси H на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика иматиниба примеси H на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба примеси H (Б); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца иматиниба примеси H, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание иматиниба примеси H в стандартном образце иматиниба примеси H, %. |

*Допустимое содержание примеси:*

– примесь Н – не более 0,02 %.

**Вода.**Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, 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 сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.**

***Иматиниба мезилат*.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях теста«Родственные примеси» (примеси А, B, C, D и другие) со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца иматиниба мезилата.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца иматиниба мезилата.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) иматиниба должен быть не более 2,0.

– *относительное стандартное отклонение* площади пика иматиниба должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику иматиниба, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание иматиниба мезилата в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика иматиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца иматиниба мезилата, мг; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание иматиниба мезилата в стандартном образце иматиниба мезилата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

***Метансульфоновая кислота (мезилат).***Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл смеси ацетонитрил—вода 2:5 и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,611 мг метансульфоновой кислоты (CH3SO3H).

**Хранение**. В защищённом от света месте, при температуре не выше 30 °С.

\*Приводится для информации.