**Иматиниба мезилат, таблетки ФС**

**Иматиниб, таблетки**

**Imatinibi mesilas, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат иматиниба мезилат, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества иматиниба C29H31N7О.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

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

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 650 мл буферного раствора pH 3,50, прибавляют 350 мл растворителя, перемешивают, фильтруют и дегазируют.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации иматиниба около 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца иматиниба мезилата.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока  | 1,5 мл/мин; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца иматиниба мезилата и испытуемый раствор.

Количество иматиниба, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца иматиниба мезилата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание иматиниба мезилата в стандартном образце иматиниба мезилата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество иматиниба в одной таблетке, мг; |
|  | *493,61* | **–** | молекулярная масса иматиниба; |
|  | *589,72* | **–** | молекулярная масса иматиниба мезилата. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) иматиниба C29H31N7О.

**Родственные примеси**

***Примесь F.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). При работе с примесью следует соблюдать меры предосторожности.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 300:700.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,26 г аммония формиата*,* растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор доводят муравьиной кислотой безводной до pH 3,45±0,05.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 42 мг иматиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе, перемешивают на магнитной мешалке при 500 об/мин в течение 60 мин и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца примеси F.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси F и доводят объём 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 | 150 × 3,0 мм, 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 | 350 °С |
| Расход газа-распылителя | 12 л/мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 80 | 20 |
| 6–10 | 80→20 | 20→80 |
| 10–15 | 20 | 80 |
| 15,1-20 | 80→20 | 20→80 |
| 20-25 | 20→80 | 80→20 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца иматиниба примеси F и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба примеси F:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) примеси F должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси F должно быть не более 20 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси F, должна составлять не менее 500 теоретических тарелок.

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

Содержание примеси F 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 (Б); |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца иматиниба примеси F, мг; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание иматиниба примеси F в стандартном образце иматиниба примеси F, %: |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество иматиниба в одной таблетке, мг; |

*Допустимое содержание примеси:*

– примесь F – не более 0,0003 %.

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

*Раствор аммония ацетата.* В 1 л воды растворяют 1 г аммония ацетата.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор аммония ацетата—ацетонитрил 400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 150 мг иматиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют аликвоту при 3500 об/мин в течение 15 мин.

*Раствор стандартного образца иматиниба мезилата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 6,0  мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 1 мл 30 % раствора пероксида водорода, оставляют на 90 мин при комнатной температуре, прибавляют 10 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца иматиниба мезилата и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца иматиниба мезилата и испытуемый раствор.

Относительное время удерживания соединений. Иматиниб ˗ 1 (около 6 мин); иматиниб-кислота ˗ около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками иматиниба и иматиниб-кислоты должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) иматиниба должен быть не более 2;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика иматиниба должно быть не более 5 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику иматиниба, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей*

Содержание любой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика любой примеси иматиниба на хроматограме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца иматиниба мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание иматиниба мезилата в стандартном образце иматиниба мезилата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество иматиниба в одной таблетке, мг; |
|  | 493,61 | **–** | молекулярная масса иматиниба; |
|  | 589,72 | **–** | молекулярная масса иматиниба мезилата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2  %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,025 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 3,12 г натрия дигидрофосфата дигидрата, прибавляют 800 мл воды, перемешивают до растворения, прибавляют 1 мл триэтиламина, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,50±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Метанол—ацетонитрил 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворитель—буферный раствор 450:550.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 150 мг иматиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 3000 об/мин в течении 15 мин. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца иматиниба мезилата.* Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле, обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца иматиниба и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата:

– *фактор асимметрии* пика 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 2000 теоретических тарелок.

Содержание иматиниба C29H31N7О в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика иматиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца иматиниба мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание иматиниба мезилата в стандартном образце иматиниба мезилата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество иматиниба в одной таблетке, мг; |
|  | 493,61 | **–** | молекулярная масса иматиниба; |
|  | 589,72 | **–** | молекулярная масса иматиниба мезилата. |

**Хранение**. Особые указания отсутствуют.