МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Иматиниба мезилат, капсулы ФС**

**Иматиниб, капсулы**

**Imatinibi mesilas, capsulae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат иматиниба мезилат, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества иматиниба C29H31N7O.

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

**Подлинность**

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

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Растворитель.* Раствор хлористоводородной кислоты 0,01 М.

*Испытуемый раствор*. Навеску содержимого капсул, содержащую около 50 мг иматиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иматиниба мезилата.* Около 30 мг стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Растворитель.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 210 до 450 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца иматиниба мезилата и иметь максимумы при 232 нм и 265 нм, минимумы при 217 нм и 250 нм и плечо в интервале от 330 до 360 нм.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси**

***1. Примесь F.*** Не более 0,002 %.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).* Растворяют 1,26 г аммония формиата в воде и доводят значение рН до 3,45±0,05 муравьиной кислотой безводной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*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 содержимого капсул, соответствующую около 40 мг иматиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют при перемешивании в растворителе 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 10 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба примеси F помещают в мерную колбу вместимостью 100 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 8,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 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 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 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 |
| 15–15,1 | 20→80 | 80→20 |
| 15,1–20 | 80 | 20 |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца 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 препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙8∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙12500}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси F на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси F на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца иматиниба примеси F, мг; |
|  | *a1* | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси F в стандартном образце иматиниба примеси F, %: |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество иматиниба в одной капсуле, мг. |

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 7,5 г натрия октансульфоната в воде, доводят значение рН до 2,50±0,05 фосфорной кислотой разведенной 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Растворитель.* Раствор хлористоводородной кислоты 0,1 М—метанол 40:60.

*Испытуемый раствор*. Навеску содержимого капсул, соответствующую 0,4 г иматиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. Хранят в защищенном от света месте при температуре не более 8 °С в течение не более 24 ч.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Около 20 мг стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл водорода пероксида раствора разведённого, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. Хранят в защищенном от света месте при температуре не более 8 °С в течение не более 24 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. Хранят в защищенном от света месте при температуре не более 8 °С в течение не более 24 ч.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 43 | 57 |
| 20 – 30 | 43 → 30 | 57 → 70 |
| 30 – 45 | 30 | 70 |
| 45 – 46 | 30 → 43 | 70 → 57 |
| 46 – 55 | 43 | 57 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Иматиниб ˗ 1 (около 18 мин).

*Пригодность хроматографической системы*.

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (Rs)* между пиками иматиниба и примесью с относительным временем удерживания около 0,86 должно быть не менее 1,5;

– *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 3000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей*. Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

− любая примесь - не более 0,2 %;

− сумма примесей - не более 1,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 160 мг иматиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца иматиниба мезилата.* Около 19 мг (точная навеска) стандартного образца иматиниба мезилата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца иматиниба мезилата и испытуемый раствор.

*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);

− *относительное стандартное отклонение* времени удерживания пика иматиниба должно быть не более 5,0 % (6 определений);

 – *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику иматиниба, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание иматиниба C29H31N7O в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙250∙5∙100∙P∙G∙493,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙5∙100∙L∙589,7}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙10∙493,6}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙589,7}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика иматиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата; |
|  | *a1* | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца иматиниба мезилата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание иматиниба мезилата в стандартном образце иматиниба мезилата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество иматиниба в одной капсуле, мг; |
|  | 493,6 | **–** | молекулярная масса иматиниба; |
|  | 589,7 | **–** | молекулярная масса иматиниба мезилата. |

**Хранение**. В сухом, защищённом от света месте.