МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дазатиниб, таблетки** |  | **ФС** |
| **Дазатиниб, таблетки** |  |  |
| **Dasatinibi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 93,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дазатиниба C22H26СlN7O2S.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество дазатиниба, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими уточнениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 60 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 3,0 г натрия ацетата тригидрата, 14 мл уксусной кислоты раствора 2 М, прибавляют 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 4,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л, прибавляют 10 мл тритона X-100 и доводят объём раствора водой до метки

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации дазатиниба около 0,02 мг/мл.

Количество дазатиниба C22H26СlN7O2S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1000∙F∙P}{S\_{0}∙50∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙2,5∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дазатиниба на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика дазатиниба на хроматограмме раствора стандартного образца дазатиниба; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дазатиниба, мг; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание дазатиниба в стандартном образце дазатиниба, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество дазатиниба в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) дазатиниба C22H26СlN7O2S от заявленного количества.

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

Растворы, содержащие дазатиниб и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 200 мл воды, 8,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки. В химический стакан вместимостью 1 л помещают 500 мл полученного раствора и 500 мл метанола.

*Буферный раствор*. Растворяют 3,85 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 5,25±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 50:250:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 50:950.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 24 мг дазатиниба, прибавляют 70 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг стандартного образца дазатиниба, прибавляют 25 мл метанола и 15 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, обрабатывают на ультразвуковой бане до растворения и охлаждают до комнатной температуры. Доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки, переносят раствор в коническую колбу, нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 2 ч и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 2-[(2-метил-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]-*N*-(2-метил-6-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, CAS 302964-08-5.

Примесь Б: 2-aмино-*N*-(2-метил-6-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, CAS 302964-24-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 320 нм по сравнению с 400 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2  | 100 | 0 |
| 2 – 31 | 100 → 80 | 0 → 20 |
| 31 – 36 | 80 | 20 |
| 36 – 38 | 80 → 100 | 20 → 0 |
| 38 – 43 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Дазатиниб – 1 (около 11 мин); примесь В – около 0,5; примесь А – около 2,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиком с относительным временем удерживания около 0,79 и пиком дазатиниба должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) дазатиниба должен быть не более 2,5;

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

– *эффективность* *хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику дазатиниба, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 2,7.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙25∙20}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дазатинибана хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 0,6 %.

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

**Однородность дозирования .** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

Испытуемый раствор и раствор стандартного образца дазатиниба используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 3,85 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 5,25±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 320:680.

*Растворитель.* Смешивают 4,4 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 496 мл воды. К полученному раствору прибавляют 500 мл ацетонитрила и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г (точная навеска) дазатиниба, прибавляют 80 мл растворителя, перемешивают на магнитной мешалке со скоростью 300 об/мин в течение 15 мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дазатиниба*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца дазатиниба, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 320 нм;  |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика дазатиниба. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дазатиниба и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дазатиниба:

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

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

– *эффективность* *хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику дазатиниба, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание дазатиниба C22H26СlN7O2S в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙50∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙50∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика дазатиниба на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика дазатиниба на хроматограмме раствора стандартного образца дазатиниба; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца дазатиниба, мг; |
|  | *P* | − | содержание дазатиниба в стандартном образце дазатиниба, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество дазатиниба в одной таблетке, мг. |

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