МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нилотиниба гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС** |
| **Нилотиниб** |  |  |
| **Nilotinibi hydrochloridum monohydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-Метил-*N*-[3-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамида гидрохлорид (1:1) моногидрат |
|  |
| C28H22F3N7O·HCl·H2O | М.м. 584,0 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % нилотиниба гидрохлорида C28H22F3N7O·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белого или светло-жёлтого или светло-зелёного цвета кристаллический порошок.

\* Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в диметилсульфоксиде, умеренно растворим в метаноле и спирте 96 %, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный 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 нилотиниба гидрохлорида моногидрата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика нилотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (А) (раздел «Количественное определение»).

*3. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 230 до 400 нм должен иметь (только один) максимум при 260 нм.

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл диметилсульфоксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор 0,25 г субстанции в 10 мл метанола должен выдерживать сравнение с эталонами Y3, GY3 или BY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

**Родственные примеси**

***1. Примесь А.*** Не более 0,0003 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы хранят в защищённом от света месте и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 200:800.

*Растворитель.* Диметилсульфоксид—вода 20:80.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 0,3 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 2 мл диметилсульфоксида, прибавляют 7 мл воды, доводят до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 2 ч и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 9 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А (3-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин; CAS 641571-11-1), растворяют в диметилсульфоксиде 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 диметилсульфоксидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 207 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 85 | 15 |
| 2 – 8 | 85 → 80 | 15 → 20 |
| 8 – 10 | 80 → 75 | 20 → 25 |
| 10 – 16 | 75 → 10 | 25 → 90 |
| 16 – 17 | 10 | 90 |
| 17 – 17,1 | 10 → 85 | 90 → 15 |
| 17,1 – 20 | 85 | 15 |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Нилотиниб – 1 (около 15,5 мин); примесь A – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца примеси А:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси А нилотиниба должно быть не более 10,0 % (6 определений);

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должно быть не менее 10.

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*X*$)$ вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙10 000} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %. |

***2. Примеси В и С.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь А» со следующими уточнениями.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 6 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В и около 6 мг (точная навеска) примеси С, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора диметилсульфоксидом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь В: метил(3-амино-4-метилбензоат); CAS 18595-18-1.

Примесь С: 3-амино-4-метилбензойная кислота; CAS 2458-12-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Нилотиниб – 1 (около 15,5 мин); примесь С – около 0,2; примесь В – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пики каждой из примесей B и C должно быть не более 10,0 % (6 определений);

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика каждой из примесей B и C должно быть не менее 10.

Содержание каждой из примесей В и С в субстанции в процентах (*X*$)$ вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙1∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙10 000} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В или примеси С на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В или примеси С на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси В или примеси С, соответственно, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, или содержание примеси С в стандартном образце примеси С, соответственно, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В – не более 0,0002 %;

- примесь С – не более 0,0002 %.

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

Все растворы хранят в защищённом от света месте и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 200:800.

*Растворитель.* Этанол—вода 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (Б)*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 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 20 мл помещают 2 мг стандартного образца примесей для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси Е, F и G), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь D: 4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензойная кислота, CAS 641569-94-0.

Примесь E: 4-метил-*N*-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамид, CAS 2119583-26-3.

Примесь F: 4-метил-*N*-[5-(трифторметил)-3-(5-этил-1*H*-имидазол-1-ил)фенил]-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамид, CAS 2119583-24-1.

Примесь G: метил(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензоат), CAS 917392-54-2.

Примесь H: 4-метил-*N*-[3-(5-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамид, CAS 641571-15-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 14 | 90 → 10 | 10 → 90 |
| 14 – 15 | 10 | 90 |
| 15 – 15,1 | 10 → 90 | 90 → 10 |
| 15,1 – 18 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Нилотиниб – 1 (около 15,5 мин); примесь D – около 0,82; примесь Н – около 0,96; примесь Е – около 1,03; примесь F – около 1,08; примесь G – около 1,10.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси F и примеси G должно быть не менее 1,5;

- *разрешение (RS)* между пиками нилотиниба и примеси Е должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика нилотиниба должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси D и G – 0,73; примесь Е – 0,96; примесь Н – 1,15.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}}{S\_{0}∙a\_{1}∙2} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика нилотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, мг; |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь F – не более 0,2 %;

- примесь D – не более 0,1 %;

- примесь G – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,08 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,15;

- сумма примесей – не более 0,4 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Вода.** От 3,0 % до 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, 5 мл метанола.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 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 субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

Хроматографируют раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (А) *относительное стандартное отклонение* площади пика нилотиниба должно быть не более 0,73 % (6 определений).

Содержание нилотиниба гидрохлорида C28H22F3N7O·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙100∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙\left(100-W\right)} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика нилотиниба на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика нилотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (А); |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание нилотиниба гидрохлорида в стандартном образце нилотиниба гидрохлорида моногидрата, %. |

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

\*Приводится для информации.