МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нилотиниба гидрохлорид, капсулы** |  | **ФС** |
| **Нилотиниб, капсулы** |  |  |
| **Nilotinibi hydrochloridi capsullae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нилотиниба гидрохлорид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит нилотиниба гидрохлорид моногидрат в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества нилотиниба C28H22F3N7O.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата и иметь максимум при 266 нм.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 0,2 г нилотиниба, прибавляют 70 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученную суспензию центрифугируют в течение 15 мин при 14000 об/мин. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 28,1 мг стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения*. Метанол.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество нилотиниба, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

Все растворы используются свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации нилотиниба 0,15–0,20 мг/мл.

*Раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают подходящую точную навеску стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата для получения раствора с концентрацией, соответствующей ожидаемой концентрации нилотиниба в испытуемом растворе, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 0,1 см.

Количество нилотиниба C28H22F3N7O, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание нилотиниба гидрохлорида в стандартном образце нилотиниба гидрохлорида моногидрата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество нилотиниба в одной капсуле, мг; |
|  | *529,5* | – | молекулярная масса нилотиниба; |
|  | *566,0* | – | молекулярная масса нилотиниба гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) нилотиниба C28H22F3N7O.

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

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

***1. Примесь А.*** Не более 0,0006 %.

*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 1,0 л 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 20 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующее около 0,6 г нилотиниба, прибавляют 4 мл диметилсульфоксида, перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 мин при 600 об/мин, прибавляют 12 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, взбалтывают 5 раз, переворачивая колбу, и перемешивают на магнитной мешалке в течение 5 мин при 600 об/мин. Полученный раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 4 ч и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 9 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А нилотиниба (3-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин; CAS 641571-11-1), 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 2,0 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 |
| 0 – 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; примесь А – 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 препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество нилотиниба в одной капсуле, мг. |

***2. Другие примеси***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Вода—ацетонитрил—муравьиная кислота безводная 900:100:2,5.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—ацетонитрил—муравьиная кислота безводная 100:900:1.

*Растворитель.* Спирт 96 %—вода 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,15 г нилотиниба, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин при 500 об/мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, перемешивают на магнитной мешалке в течение 30 мин при 500 об/мин и центрифугируют при 2500 об/мин в течение 15 мин. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 25,0 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 56 мг (точная навеска) стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца нилотиниба для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси F, G), растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения 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 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 6 | 90 | 10 |
| 6 – 16 | 90 → 72 | 10 → 28 |
| 16 – 25 | 72 → 40 | 28 → 60 |
| 25 – 26 | 40 → 90 | 60 → 10 |
| 26 – 30 | 90 | 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Нилотиниб – 1 (около 15,5 мин); примесь D – около 0,39; примесь G – около 0,87; примесь F – около 1,17.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси G и нилотиниба должно быть не менее 1,5.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножается на поправочный коэффициент 0,9.

Примеси G и F являются технологическими примесями фармацевтической субстанции нилотиниба гидрохлорида моногидрата и к продуктам её деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчёте допустимого содержания примесей не используются.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей нилотиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика нилотиниба на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсулы, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество нилотиниба в одной капсуле, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *P* | − | содержание нилотиниба гидрохлорида в стандартном образце нилотиниба гидрохлорида моногидрата, %; |
|  | *529,5* | – | молекулярная масса нилотиниба; |
|  | *566,0* | – | молекулярная масса нилотиниба гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь D – не более 0,2 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,4 %.

Не учитывают примеси с содержанием 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 в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими уточнениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата:

*- относительное стандартное отклонение* площади пика нилотиниба должно быть не более 1,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику нилотиниба, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

Содержание нилотиниба C28H22F3N7O·в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика нилотиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика нилотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата; |
|  | *а*1 | − | навеска содержимого капсулы, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *P* | − | содержание нилотиниба гидрохлорида в стандартном образце нилотиниба гидрохлорида моногидрата, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество нилотиниба в одной капсуле, мг; |
|  | *529,5* | – | молекулярная масса нилотиниба; |
|  | *566,0* | – | молекулярная масса нилотиниба гидрохлорида. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.