МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сунитиниба малат, капсулы** |  | **ФС** |
| **Сунитиниб, капсулы** |  |  |
| **Sunitinibi malatis capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит сунитиниба малат C22H27FN4O2∙C4H6O5 в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества сунитиниба C22H27FN4O2.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора, измеренный в кювете с толщиной слоя 1 см в области длин волн от 200 до 550 нм, должен иметь максимумы при 265 нм и 430 нм и минимумы при 250 нм и 320 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую 4 мг сунитиниба, растворяют в 70 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 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. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации сунитиниба около 0,011 мг/мл.

*Раствор стандартного образца сунитиниба малата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 60 мг (точная навеска) стандартного образца сунитиниба малата, растворяют в 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане. После охлаждения до комнатной температуры доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца сунитиниба малата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 430 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество сунитиниба C22H27FN4O2, 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 сунитиниба малата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сунитиниба малата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сунитиниба малата в стандартном образце сунитиниба малата, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сунитиниба в одной капсуле, мг; |
|  | *398,47* | **–** | молекулярная масса сунитиниба; |
|  | *532,6* | **–** | молекулярная масса сунитиниба малата. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) сунитиниба C22H27FN4O2.

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

Все анализируемые растворы используют свежеприготовленными и защищают от действия света.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,0 г аммония ацетата, растворяют в 800 мл воды и доводят рН раствора до 5,00±0,05 уксусной кислотой ледяной. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—этанол—буферный раствор 100:150:750.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Этанол—ацетонитрил 150:850.

*Растворитель.* Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают навеску содержимого капсул, соответствующую 11,4 мг сунитиниба, прибавляют 15 мл растворителя, перемешивают, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин.

*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 примеси 3.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг примеси 3 (сунитиниба амид), прибавляют 30 мл диметилсульфоксида, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг стандартного образца сунитиниба малата, растворяют в 10 мл растворителя, при необходимости выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают раствор до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора примеси 3 и доводят объём раствора растворителем до метки.

*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 1: неизвестная структура.

Примесь 2: 2,4-диметил-5-[(*Z*)-(2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)метил]-*N*-[2-(этиламино)этил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, CAS 356068-97-8.

Примесь 3 (сунитиниба амид): 2,4-диметил-5-[(*Z*)-(2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, CAS 1186651-51-3.

Примесь 4: 2,4-диметил-5-[(*Z*)-(2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоновая кислота, CAS 356068-93-4.

Примесь 5: (3*Z*)-3-](3,5-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)метилтден]-5-фтор-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 *°*С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 52 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-2 | 100 | 0 |
| 2-30 | 100 → 53 | 0 → 47 |
| 30-40 | 53 | 47 |
| 40-42 | 53→ 100 | 47 → 0 |
| 42-52 | 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.* Сунитиниб – 1 (около 16 мин), примесь 1 – около 0,46; примесь 2 – около 0,93; примесь 3 – около 1,23; примесь 4 – около 1,70; примесь 5 – около 2,07.

*Проверка пригодности хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками сунитиниба и примеси 3 должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика* (*AS*) сунитиниба должен быть не более 2,5;

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

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

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

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пика примеси 2 не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

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

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» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза  (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 0,125 г сунитиниба, прибавляют 200 мл растворителя, перемешивают в течение 30 мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца сунитиниба малата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 66 мг (точная навеска) стандартного образца сунитиниба малата, растворяют в 80 мл растворителя, выдерживая на ультразвуковой бане, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 40 *°*С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 2 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца сунитиниба малата и испытуемый раствор.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца сунитиниба малата:

- *фактор асимметрии пика* (*AS*) сунитиниба должен быть не более 2,5;

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

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

Содержание сунитиниба C22H27FN4O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика сунитиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика сунитиниба на хроматограмме раствора стандартного образца сунитиниба малата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца сунитиниба малата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание сунитиниба малата в стандартном образце сунитиниба малата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество сунитиниба в одной капсуле, мг; |
|  | *398,47* | **–** | молекулярная масса сунитиниба; |
|  | *532,6* | **–** | молекулярная масса сунитиниба малата. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».