МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дазатиниб** |  | **ФС.2.1.0400** |
| **Дазатиниб** |  |  |
| **Dasatinibum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H26СlN7O2S | М.м. 488,0 |
| [302962-49-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-({6-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-ил}амино)-*N*-(2-метил-6-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % дазатиниба C22H26СlN7O2S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца дазатиниба.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 400 нм должен иметь минимум при 277±3 нм и максимум при 322±3 нм.

ИСПЫТАНИЯ

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

Растворы, содержащие дазатиниб, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 3,85 г аммония ацетата в 900 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 5,25. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 200 мл воды, 8,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки. В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 500 мл полученного раствора и 500 мл метанола.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 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 субстанции, прибавляют 25 мл метанола и 15 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и обрабатывают ультразвуком до растворения. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки, переносят раствор в коническую колбу и нагревают на водяной бане при температуре 80 °С в течение 2 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора 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 [302964-08-5].

Примесь B: 2-амино-*N*-(2-метил-6-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид [302964-24-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы 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 чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика дазатиниба должно быть не менее 10.

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 испытуемого раствора:

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

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножают на 2,7.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,6 %.

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

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

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 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 г 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции в смеси 60 мл уксусной кислоты безводной и 10 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 24,4 мг дазатиниба C22H26 СlN7O2S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.