**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Иматиниба мезилат** |  | **ФС.2.1.0422** |
| **Иматиниб** |  |  |
| **Imatinibi mesilas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C29H31N7O·CH4O3S | М.м. 589,7 |
| [220127-57-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N-(4-Метил-3-{[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]бензамида метансульфонат (1:1).

Cодержит:

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % иматиниба мезилата C29H31N7O·CH4O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество;

- не менее 15,0 % и не более 17,0 % метансульфоновой кислоты CH4O3S (М.м. 96,11) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Производителям иматиниба мезилата необходимо в процессе производства проводить оценку риска загрязнения субстанции сложными эфирами алкилметансульфоната. При выявлении потенциального риска процесс производства должен быть изменён, чтобы исключить или минимизировать загрязнение.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с коричневатым или желтоватым оттенком цвета мелкокристаллический порошок или аморфный порошок.

\*Проявляет полиморфизм. Аморфный порошок очень гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим или легко растворим в воде, растворим или легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим или очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетонитриле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца иматиниба мезилата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола, растворы выпаривают досуха под вакуумом при 60 °С и давлении 0,7 МПа и записывают спектры сухих остатков.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Родственные примеси**

***1. Примесь F.*** Не более 0,002 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Примесь F является высокотоксичным веществом. Необходимо принять меры для исключения возможности его вдыхания или контакта с кожей и слизистыми оболочками.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,26 г аммония формиата в воде и доводят значение pH муравьиной кислотой безводной до 3,45, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 500 мл ацетонитрила, прибавляют 0,5 мл муравьиной кислоты безводной и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода для хроматографии 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси F, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора 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 чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси F и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь F: *N*-(5-амино-2-метилфенил)-4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин [152460-10-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | масс-спектрометрический; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Тип ионизации | электроспрей (ESI); |
| Режим электрораспыления | положительный (ESI+); |
| Напряжение ионизации | 4,0 Кв; |
| Рабочий режим | мониторинг избранного иона (SIM); |
| Массовый заряд | 278,20 m/z; |
| Напряжение на капилляре | +3 кВ; |
| Температура газа | 300 °С; |
| Расход газа-распылителя | 3 л/мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 80 | 20 |
| 6–10 | 80 → 20 | 20 → 80 |
| 10–15 | 20 | 80 |
| 15,1–20 | 20 → 80 | 80 → 20 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси F и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика примеси F должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси F:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) примеси F должен быть не более 2,0;

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

Содержание примеси F в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙200∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси F на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси F на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси F, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси F в фармакопейном стандартном образце примеси F, %. |

***2. Примесь H.*** Не более 0,02 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 2,12 г натрия октансульфоната в смеси фосфорная кислота разведённая 10 %—ацетонитрил—вода 1,2:300:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Растворяют 2,12 г натрия октансульфоната в смеси фосфорная кислота разведённая 10 %—вода—ацетонитрил 1,2:100:900.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода для хроматографии 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,15 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Содержимое виалы с фармакопейным стандартным образцом примеси А растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца примеси H (А).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 60 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси H, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси H (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси H (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,15 г субстанции, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси H (А) и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: (2*E*)-3-(диметиламино)-1-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он [55314-16-4].

Примесь H: 1-(пиридин-3-ил)этан-1-он [350-03-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 2,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 227 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6 | 98 | 2 |
| 6–8 | 98 → 20 | 2 → 80 |
| 8–10 | 20 | 80 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси H (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Иматиниб – 1 (около 8 мин); примесь A – около 0,17; примесь H – около 0,2.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси Н (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси Н должно быть не более 10,0 % (6 введений).

Содержание примеси H в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙100∙50},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси H на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси H на хроматограмме раствора стандартного образца примеси H (Б); |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси H, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси H в фармакопейном стандартном образце примеси H, %. |

***3. Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь Н» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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.* Растворяют 1 мг фармакопейного стандартного образца иматиниба для проверки пригодности системы, содержит примеси A, B, C, D и J в 2,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь B: *N*-(3-карбамимидамидо-4-метилфенил)-4-[(4-метилпиримидин-1-ил)метил]бензамид [581076-65-5].

Примесь C: *N*-(4-метил-3-{[(4-пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)-4-(пиперазин-1-илметил)бензамид [404844-02-6].

Примесь D: **1-метил-1,4-бис({4-[(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)карбамоил]фенил}метил)-1λ5-пиперазин-1-илий хлорид**.

Примесь J: 1-метил-4-({4-[(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)карбамоил]фенил}метил)-1λ5-пиперазин-1-илий-1-олат [571186-91-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 267 нм.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–16 | 98 | 2 |
| 16–30 | 98 → 50 | 2 → 50 |
| 30–35 | 50 → 98 | 50 → 2 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу иматиниба для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Иматиниб – 1 (около 11 мин); примесь A – около 0,2; примесь B – около 0,6; примесь J – около 0,9; примесь C – около 1,2; примесь D – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*)для пика иматиниба должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками иматиниба и примеси С должно быть не менее 3,0;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси J и иматиниба должно быть не менее 1,3;

*- отношение сигнал/шум (S/N)* для пика иматиниба должно быть не менее 20,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 2,2; примесь B – 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A и B не должна превышать 1,5 площади пика иматиниба на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси C не должна превышать трёхкратную площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать двукратную площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора сравнения(не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь пика иматиниба 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 %).

**Вода.**Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**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 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

***Иматиниба мезилат*.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания«Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца иматиниба мезилата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца иматиниба мезилата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца иматиниба мезилата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) иматиниба должен быть не более 2,0;

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

Содержание иматиниба мезилата C29H31N7O·CH4O3S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах $(X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика иматиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика иматиниба на хроматограмме раствора стандартного образца иматиниба мезилата; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца иматиниба мезилата, мг; |
|  | *P* | − | содержание иматиниба мезилата в фармакопейном стандартном образце иматиниба мезилата, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

***Метансульфоновая кислота (мезилат).***Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции в 40 мл смеси ацетонитрил—вода 2:5 и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,611 мг метансульфоновой кислоты (CH3SO3H).

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.