МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кабозантиниба (*S*)-малат** |  | **ФС.2.1.0427** |
| **Кабозантиниб** |  |  |
| **Cabozantinibi (*S*)-malas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C28H24FN3O5·C4H6O5 | М.м. 635,6 |
| [1140909-48-3] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-{4-[(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-*N*ʹ-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид—(2*S*)-2-гидроксибутандиовая кислота (1:1).

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % кабозантиниба (*S*)-малата C28H24FN3O5·C4H6O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Кабозантиниба (*S*)-малат и его примеси являются высокотоксичными веществами. Необходимо принять меры для исключения возможности их вдыхания или контакта с кожей и слизистыми оболочками.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**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 кабозантиниба (*S*)-малата.

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

ИСПЫТАНИЯ

Родственные примеси

Растворы, содержащие кабозантиниба (*S*)-малата и его примеси, хранят в защищённом от света месте при температуре 5 °С.

Сумма примесей 2 и 3 – не более 0,0013 %.

*1. Примеси 1 и 2.* Примесь 1 – не более 0,0019 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,54 г ацетата аммония в 900 мл воды, прибавляют 50 мл ацетонитрила и доводят значение рН аммиака раствором концентрированным 25 % до 8,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Метанол—диметилсульфоксид 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси 1 и 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси 2 растворяют в 20 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочный раствор А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочный раствор В.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 3,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочный раствор Г.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочный раствор Д.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10,0 мл калибровочного раствора Г и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочный раствор Е.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл калибровочного раствора Д и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочный раствор Ж.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл калибровочного раствора Д и доводят объём раствора растворителем до метки

Примечание

Примесь 1: 6,7-диметоксихинолин-4-ол [127285-54-5].

Примесь 2: 4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]анилин [190728-25-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм, размер пор 110 нм, содержание углерода 14 %; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | масс-спектрометрический; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Тип ионизации | электроспрей (ESI); |
| Режим электрораспыления | положительный (ESI+); |
| Рабочий режим | мониторинг множественных реакций (MRM); |
| Напряжение на капилляре | +3,5 кВ; |
| Напряжение на конусе | 80 В; |
| Температура источников ионов | 120 °С; |
| Температура испарения | 450 °С; |
| Расход газа-распылителя | 575 л/ч; |
| Расход газа в конусе | 70 л/ч; |
| Деление потока | 0,2 мл/мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 97 → 30 | 3 → 70 |
| 5–5,5 | 30 → 0 | 70 → 100 |
| 5,5–6,5 | 0 | 100 |
| 6,5–7 | 0 → 97 | 100 → 3 |
| 7–10 | 97 | 3 |

*Переходы сканирования масс и энергии столкновений*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Компонент | Время удерживания | Переходы сканирования масс, Да | Энергия столкновений, эВ |
| Примесь 1 | около 3,0 мин | 206,00 → 190,00 | 28 |
| Примесь 2 | около 4,9 мин | 297,00 → 281,00 | 28 |

Хроматографируют калибровочные растворы А – Ж и испытуемый раствор.

Строят калибровочный график зависимости площадей пиков Si примесей 1 и 2 от концентрации примесей 1 и 2. Определяют параметры линейной регрессии.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме калибровочного раствора с концентрацией примеси 1 0,0075 мкг/мл и примеси 2 0,005 мкг/мл *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков примесей 1 и 2 должно быть не менее 10.

На хроматограмме калибровочного раствора с концентрацией примеси 1 0,1125 мкг/мл и примеси 2 0,075 мкг/мл *относительное стандартное отклонение* площади пиков примесей 1 и 2 должно быть не более 10,0 % (6 введений).

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию примесей 1 и 2 в испытуемом растворе (мкг/мл).

Содержание примесей 1 и 2 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация примесей 1 и 2 в испытуемом растворе, определённая по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в примесях 1 и 2 соответственно, %. |

*2. Примесь 3.* Не более – 0,0013 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,54 г ацетата аммония в 900 мл воды, прибавляют 50 мл ацетонитрила и доводят значение рН аммиака раствором концентрированным 25 % до 8,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Метанол—диметилсульфоксид 200:800.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 125 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор запрещается обрабатывать ультразвуком!

*Раствор примеси 3*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) 4-фторанилина (примесь 3 [371-40-4]), 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.

*Калибровочные растворы*. В три мерные колбы вместимостью 20 мл помещают раствор примеси 3 6,0 мл, 4,0 мл и 2,0 мл соответственно и доводят объём каждого раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм, размер пор 110 нм, содержание углерода 14 %; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический (диодно-матричный), 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–8 | 95 → 55 | 5 → 45 |
| 8–15 | 55 → 45 | 45 → 55 |
| 15–20 | 45 → 0 | 55 → 100 |
| 20–21 | 0 | 100 |
| 21–23 | 0 → 95 | 100 → 5 |
| 23–28 | 95 | 5 |

Хроматографируют калибровочные растворы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Кабозантиниб – 1 (около 12 мин); примесь 3 – около 0,46.

Строят калибровочный график зависимости площади пика Si примеси 3 от концентрации примеси 3. Определяют параметры линейной регрессии.

*Пригодность хроматографической системы*. Относительное стандартное отклонение площади пика примеси 3 при концентрации 125 мкг/мл должно быть не более 20 % (6 введений).

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию примеси 3 в испытуемом растворе (мкг/мл).

Содержание примеси 3 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация примеси 3 в испытуемом растворе, определённая по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в примеси 3, %. |

*3. Примесь 4.* Не более – 0,0014 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота концентрированная—ацетонитрил—вода 3:300:700.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Фосфорная кислота концентрированная—ацетонитрил 20:1000.

*Растворитель.* Растворяют 100 мг аскорбиновой кислоты в 500 мл воды, прибавляют 1 мл трифторуксусной кислоты и 500 мл ацетонитрила.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 45 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор примеси 4*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) 4-аминофенола (примесь 4 [123-30-8]), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 9,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Калибровочные растворы*. В три мерные колбы вместимостью 20 мл помещают раствор примеси 4 5,0 мл, 10,0 мл и 15,0 мл соответственно и доводят объём каждого раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, сорбент комбинированный для ВЭЖХ; 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический (диодно-матричный), 192 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–6,5 | 100 | 0 |
| 6,5–6,6 | 100 → 5 | 0 → 95 |
| 6,6–25 | 5 | 95 |
| 25–25,1 | 5 → 100 | 95 → 0 |
| 25,1–33 | 100 | 0 |

Хроматографируют калибровочные растворы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Кабозантиниб – 1 (около 10 мин); примесь 4 – около 0,53.

Строят калибровочный график зависимости площади пика Si примеси 4 от концентрации примеси 4. Определяют параметры линейной регрессии.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме калибровочного раствора с концентрацией 0,0225 мкг/мл:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси 4 должно быть не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 4 должно быть не более 10,0 % (6 введений).

С помощью уравнения линейной регрессии находят концентрацию примеси 4 в испытуемом растворе (мкг/мл).

Содержание примеси 4 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация примеси 4 в испытуемом растворе, определённая по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | – | содержание основного вещества в примеси 4, %. |

*4. Другие примеси.* Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях определения «Родственные примеси. Примесь 2» со следующими изменениями.

*Растворитель.* Вода—метанол—диметилсульфоксид 100:400:500.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кабозантиниба (S)-малата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца кабозантиниба (*S*)-малата, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца кабозантиниба (S)-малата и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу 10 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём растворителем до метки.

Примечание

Примесь 5: *N*-{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-*N*ʹ-(2-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид.

Примесь 6: 1-*N*,1- *N*ʹ-бис{4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}циклопропан-1,1-дикарбоксамид [2439164-91-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура образца | 25 °С; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы и испытуемый раствор А.

*Относительное время удерживания соединений.* Кабозантиниб – 1 (около 12 мин); примесь 6 – около 0,97; примесь 5 – около 1,03.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 5–1,27; примесь 6–1,45.

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

- примесь 6 – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,15 %;

- сумма примесей – не более 1,0%.

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

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,18 г (точная навеска) субстанции, в качестве растворителя, 3 мл диметилацетамида.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируютраствор стандартного образцакабозантиниба (*S*)-малата и испытуемый раствор Б.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца кабозантиниба (*S*)-малата:

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

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

Содержание кабозантиниба (*S*)-малата C28H24FN3O5·C4H6O5 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации

\*\*Перед проведением испытания должна быть проверена разделительная способность хроматографической системы.