МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нилотиниба гидрохлорид моногидрат** |  | **ФС.2.1.0524** |
| **Нилотиниб** |  |  |
| **Nilotinibi hydrochloridum monohydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C28H22F3N7O·HCl·H2O | М.м. 584,0 |
| [923288-90-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Метил-*N*-[3-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамида гидрохлорид (1:1) моногидрат.

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % нилотиниба гидрохлорида C28H22F3N7O·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или желтоватый, или зеленовато-жёлтый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим или умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим или практически нерастворим в воде.

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, или методом нарушенного полного внутреннего отражения в области от 4000 до 650 см–1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах этанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. 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»).

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,05 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 400 нм должен иметь максимум при 260 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл диметилсульфоксида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталонами Y3, GY3 или BY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

**Родственные примеси**

***1. Примесь А.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 3,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 10 мл помещают 0,3 г (точная навеска) субстанции, растворяют в 2 мл диметилсульфоксида, прибавляют 7 мл воды, охлаждают до комнатной температуры, не перемешивая, и доводят объём раствора водой до метки. Полученный раствор перемешивают, выдерживают в защищённом от света месте в течение 2 ч и фильтруют.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 9 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем 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.

Примечание

Примесь А: 3-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)анилин [641571-11-1].

*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 |
| 2–8 | 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 (около 15,5 мин); примесь A – около 0,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму растворастандартного образца примеси А.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца примеси А *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А должно быть не менее 10.

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*X* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *а1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в фармакопейном стандартном образце примеси А, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,0003 %.

***2. Примеси В и С.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь А» со следующими изменениями.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 6 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В и 6 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем 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 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь В: метил(3-амино-4-метилбензоат) [18595-18-1].

Примесь С: 3-амино-4-метилбензойная кислота [2458-12-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Нилотиниб – 1 (около 15,5 мин); примесь С – около 0,2; примесь В – около 0,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В и С используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика каждой из примесей B и C должно быть не менее 10.

Содержание каждой из примесей В и С в субстанции в процентах (*X* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В или примеси С на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В или примеси С на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси В или фармакопейного стандартного образца примеси С, соответственно, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, или содержание примеси С в стандартном образце примеси С, соответственно, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В – не более 0,0002 %;

- примесь С – не более 0,0002 %.

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 3,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 200:800.

*Растворитель.* Этанол—вода 50:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата Б*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата А 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*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг фармакопейного стандартного образца нилотиниба гидрохлорид моногидрата для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси Е, F и G, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь D: 4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензойная кислота [641569-94-0].

Примесь E: 4-метил-*N*-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамид [2119583-26-3].

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 [2119583-24-1].

Примесь G: метил(4-метил-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензоат) [917392-54-2].

Примесь H: 4-метил-*N*-[3-(5-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамид [641571-15-5].

*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 | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–14 | 90 → 10 | 10 → 90 |
| 14–15 | 10 | 90 |
| 15–15,1 | 10 → 90 | 90 → 10 |
| 15,1–18 | 90 | 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Нилотиниб – 1 (около 15,5 мин); примесь D – около 0,82; примесь Н – около 0,96; примесь Е – около 1,03; примесь F – около 1,08; примесь G – около 1,10.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей Е, F и G используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Для идентификации пиков примесей D и H используют относительное время удерживания соединений

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси F и примеси G должно быть не менее 1,5;

- *разрешение (RS)* между пиками нилотиниба и примеси Е должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси D и G – 0,73; примесь Е – 0,96; примесь Н – 1,15.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика нилотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь F – не более 0,2 %;

- примесь D – не более 0,1 %;

- примесь G – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,08 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 0,15;

- сумма примесей – не более 0,4 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Вода.** От 3,0 % до 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, 5 мл метанола.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата А и испытуемый раствор.

Содержание нилотиниба гидрохлорида C28H22F3N7O·HCl в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) 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); |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца нилотиниба гидрохлорида моногидрата, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание нилотиниба гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце нилотиниба гидрохлорида моногидрата, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.