МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сунитиниба малат** |  | **ФС.2.1.0578** |
| **Сунитиниб** |  |  |
| **Sunitinibi malas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H27FN4O2∙C4H6O5 | М.м. 532,56 |
| [341031-54-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-[2-(Диэтиламино)этил]-2,4-диметил-5-[(*Z*)-(2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамида (2*S*)-2-гидроксисукцинат (1:1).

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

СВОЙСТВА

**Описание.** Зеленовато-жёлтый или жёлтый, или оранжевый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Умеренно растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим или практически нерастворим в воде, 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 сунитиниба малата.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,0005 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М 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.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 196 до 200 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

Все растворы используют свежеприготовленными, растворы, содержащие сунитиниба малат защищают от воздействия света.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2 г аммония ацетата, растворяют в 800 мл воды и доводят значение рН до 5,00 уксусной кислотой ледяной. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг субстанции, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры 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 примеси 3.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг примеси С, прибавляют 30 мл диметилсульфоксида, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают 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 субстанции, растворяют в 10 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,5 мл раствора примеси С и доводят объём раствора растворителем до метки.

*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 А: *N*-[2-(диэтиламино)этил]-2,4-диметил-5-[(*E*)-(2-оксо-5-фтор-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)метил]-1*H*-пиррол-3-карбоксамид [342641-94-5].

Примесь В: 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 [356068-97-8].

Примесь С (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 [1186651-51-3].

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

Примесь E: (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, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 *°*С; |
| Температура образца | 10 *°*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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности 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 чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* (*S/N*) для пика сунитиниба должно быть не менее 10,0.

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.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В, C, D и E не должна превышать 1,5 площади пика сунитиниба на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика сунитиниба на хроматограмме раствора сравнения (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 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют 0,2 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 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 100 мл уксусной кислоты безводной 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 53,26 мг сунитиниба малата C22H27FN4O2∙C4H6O5.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.