**Эрлотиниба гидрохлорид ФС**

**Эрлотиниб**

**Erlotinibi hydrichloridum Вводится впервые**

6,7-Бис(2-метоксиэтокси)-*N*-(3-этинилфенил)хиназолин-4-амина гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C22H23N3O4·HCl | М.м. 429,9 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % эрлотиниба гидрохлорида C22H23N3O4·HCl в пересчете на безводное и свободное от органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Мало растворим в метаноле и диметилсульфоксиде, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**. *1. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области длин волн от 220 до 400 нм должен иметь максимумы при 247 нм и 342 нм и минимумы при 232 нм и 300 нм.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 227 до 230 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Растворитель.* К 350 мл метанола прибавляют 650 мл воды, перемешивают и доводят значение рН полученного раствора с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты до 2,00±0,05.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,9 г калия дигидрофосфата в 700 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят значение рН полученного раствора с помощью концентрированной фосфорной кислотой до 2,40±0,05.

*Подвижная фаза А (ПФБ).* Метанол – ацетонитрил – буферный раствор 15:20:65.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол – ацетонитрил 15:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25,0 мг 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. Переносят 1,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор этинилфенилацетамида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг этинилфенилацетамида (примесь А), растворяют в диметилсульфоксиде, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе, прибавляют 2 мл раствора этинилфенилацетамида и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь A: N-(3-этинилфенил)ацетамид (этинилфенилацетамид), CAS 70933-58-3;

Примесь B: 3-Этиниланилин, CAS 54060-30-9;

Примесь C: 4,5-Бис(2-метоксиэтокси)-2-нитробензонитрил, CAS 236750-65-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 246 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–5 | 100 | 0 | Изократический |
| 5–40 | 100→75 | 0→25 | Линейный градиент |
| 40–50 | 75→100 | 25→0 | Линейный градиент |
| 50–62 | 100 | 0 | Изократический |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Эрлотиниб – 1 (около 16 мин); примесь B – около 0,4; примесь A – около 0,7; примесь C – около 1,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*R*) между пиками примеси A и эрлотиниба должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примесей A, B и С не должны превышать более чем в 1,5 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 5 раз площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке органических лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 120 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляют 15 мл метанола и 15 мл 5 % раствора ртути (II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желто-коричневого окрашивания. Конечную точку титрования устанавливают потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт, используя 300 мл смеси ледяная уксусная кислота – метанол – 5 % раствор ртути (II) ацетата 8:1:1.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 42,99 мг эрлотиниба гидрохлорида C22H23N3O4·HCl.

**Хранение.** В защищенном от света месте.