**Гефитиниб ФС**

**Гефитиниб**

**Gefitinibum Вводится впервые**

7-Метокси-6-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-*N*-(4-фтор-3-хлорфенил)хиназолин-4-амин



|  |  |
| --- | --- |
| C22H24ClFN4O3 | М.м. 446,9 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % гефитиниба C22H24ClFN4O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Легко растворим в диметилформамиде, растворим в уксусной кислоте ледяной, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в 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 стандартного образца гефитиниба.

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

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

*Аммония ацетата раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 9,68 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Растворитель*. Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,2 % 40:60

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—аммония ацетата раствор 380:620.

*Испытуемый раствор.* Около 35 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 85 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 5-10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же 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 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца гефитиниба для определения пригодности хроматографической системы (содержит примесь В), растворяют в 1,0 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком до полного растворения и охлаждают до комнатной температуры.

Примечание:

примесьВ:7-Метокси-6-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-*N*-(3-фтор-4-хлорфенил)хиназолин-4-амин, CAS 1603814-04-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10,0 × 0,3 см, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 60 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор стандартного образца гефитиниба и испытуемый раствор.

 *Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используется для идентификации пика примеси В.

*Относительное время удерживания соединений*. Гефитиниб – 1 (около 2,8 мин); примесь В – около 1,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками гефитиниба и примеси В должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,05 %.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод К.Фишера). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца гефитиниба.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещает около 35 мг (точная навеска) стандартного образца гефитиниба, растворяют в 85 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течении 5-10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гефитиниба и испытуемый раствор.

Содержание гефитиниба C22H24ClFN4O3 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

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

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

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