**Эрлотиниба гидрохлорид, таблетки ФС**

**Эрлотиниб, таблетки**

**Erlotinibi hydrochloridi tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эрлотиниба гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит количество эрлотиниба гидрохлорида не менее 93,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества эрлотиниба C22H23N3O4.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

1. *ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эрлотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида в области длин волн от 220 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество эрлотиниба, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии.

*Раствор А*. В мерную колбу вместимостью 1л помещают 0,5 л воды, прибавляют 8,4 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 10 г натрия лаурилсульфата, перемешивают до растворения, доводят объем раствора водой до метки.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: |  «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | раствор А; |
| Объём среды растворения: | 1 л; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку (в случае дозировок менее 100 мг используют объединенную пробу из нескольких таблеток, содержащую не менее 100 мг эрлотиниба). Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации эрлотиниба около 0,0125 мг/мл.

*Раствор стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 54,5 мг (точная навеска) стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, прибавляют 50 мл среды растворения, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл полученного фильтрата и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 352 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество эрлотиниба, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эрлотиниба гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в стандартном образце эрлотиниба гидрохлорида, %; |
|  | *393,4* | **–** | молекулярная масса эрлотиниба; |
|  | *429,9* | **–** | молекулярная масса эрлотиниба гидрохлорида. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) эрлотиниба C22H23N3O4.

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

*Растворитель.* К 350 мл метанола прибавляют 650 мл воды, перемешивают и доводят значение рН полученного раствора с помощью хлористоводородной кислоты раствора 1 М 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 фосфорной кислотой концентрированной до 2,40±0,05.

*Подвижная фаза А (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил—буферный раствор 150:200:650.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 150:850.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 50 мг эрлотиниба гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм или центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения, доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор эрлотиниба примеси А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг этинилфенилацетамида (эрлотиниба примесь А), прибавляют 20 мл диметилсульфоксида, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, растворяют в 12 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, после охлаждения до комнатной температуры прибавляют 1,0 мл раствора эрлотиниба примеси А и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Примечание.*

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, 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, % |
| 0–5 | 100 | 0 |
| 5–40 | 100→75 | 0→25 |
| 40–50 | 75→100 | 25→0 |
| 50–62 | 100 | 0 |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Эрлотиниб – 1 (около 15 мин); примесь A – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) эрлотиниба должен быть не более 2,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика эрлотиниба должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику эрлотиниба, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

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

*Допустимое содержание примесей.*На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать более чем в 3 раза площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %);

– не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых менее или равна площади пика эрлотиниба на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС Высокоэффективная жидкостная хроматография).

*Буферный раствор*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,8 г калия дигидрофосфата, растворяют в 950 мл воды, доводят pH раствора до 7,00±0,05 калия гидроксида раствором 1 М, доводят объем раствора водой до метки.

Подвижная фаза (ПФ). Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка измельченных таблеток, эквивалентную около 136,6 мг эрлотиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 3,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20,5 мг (точная навеска) стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, прибавляют 10 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора ПФ до метки, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 см, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 40 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | около 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Проверка пригодности хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида:

– *фактор асимметрии пика* (*AS*) эрлотиниба должен быть не более 3;

– *относительное стандартное отклонение* значений площади пика эрлотиниба должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эрлотиниба, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание эрлотиниба C22H23N3O4 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика эрлотиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика эрлотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание основного вещества в стандартном образце эрлотиниба гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество эрлотиниба гидрохлорида в одной таблетке, мг; |
|  | *393,4* | **–** | молекулярная масса эрлотиниба; |
|  | *429,9* | **–** | молекулярная масса эрлотиниба гидрохлорида. |

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