МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гефитиниб, таблетки** |  | **ФС** |
| **Гефитиниб, таблетки** |  |  |
| **Gefitinibi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества гефитиниба C22H24ClFN4O3.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество гефитиниба, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | Полисорбат 80—вода 50:950; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор доводят средой растворения до ожидаемой концентрации гефитиниба около 0,02 мг/мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца гефитиниба.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гефитиниба помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл смеси ацетонитрил—вода 1:1 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца гефитиниба на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 334 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество гефитиниба C22H24ClFN4O3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1000∙2·P∙F}{A\_{0}∙50∙100·L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙0,4}{A\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца гефитиниба; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца гефитиниба, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание гефитиниба в стандартном образце гефитиниба, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гефитиниба в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) гефитиниба C22H24ClFN4O3.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 3,85 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА—ПФБ 600:400.

*Раствор трифторуксусной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2 мл трифторуксусной кислоты и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворитель.* Раствор трифторуксусной кислоты—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 35 мг гефитиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7 мг 4-фтор-3-хлоранилина, растворяют в 8 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки (раствор А). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 35 мг стандартного образца гефитиниба, растворяют в 80 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают раствор до комнатной температуры, прибавляют 1 мл раствора А и доводят объем раствора растворителем до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм, содержание углерода 18 %; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Гефитиниб – 1;
4-фтор-3-хлоранилин – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками гефитиниба и 4-фтор-3-хлоранилина должно быть не менее 6,0.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой 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 площади пика гефитиниба на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФА—ПФБ 400:600.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 50 мг гефитиниба, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца гефитиниба.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца гефитиниба помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл растворителя, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 2 мкл |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца гефитиниба и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца гефитиниба:

- *фактор асимметрии пика (AS)* гефитиниба должен быть не более 2,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гефитиниба должно быть не более 2,0 % (6 определений);

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

Содержание гефитиниба C22H24ClFN4O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100·P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙100·L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика гефитиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гефитиниба на хроматограмме раствора стандартного образца гефитиниба; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца гефитиниба, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гефитиниба в стандартном образце гефитиниба, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гефитиниба в одной таблетке, мг. |

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