**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гефитиниб**  |  | **ФС.2.1.0395** |
| **Гефитиниб** |  |  |
| **Gefitinibum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C22H24ClFN4O3 | М.м. 446,90 |
| [184475-35-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в диметилформамиде, мало растворим в этаноле и метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного 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 (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

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

*Аммония ацетата раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 9,68 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Растворитель*. Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,2 % 400:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 35 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 5–10 мин, 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 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца гефитиниба для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь В, растворяют в 1,0 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения и охлаждают до комнатной температуры.

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

Примечание

Примесь В: 7-метокси-6-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-*N*-(3-фтор-4-хлорфенил)хиназолин-4-амин [1603814-04-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 3 мм, 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 пика гефитиниба. |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Гефитиниб – 1 (около 5,5 мин); примесь В – около 1,3.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси В используют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу гефитиниба для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиком гефитиниба и пиком примеси В должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* гефитиниба должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

*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 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика гефитиниба на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 2) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 помещают 35 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца гефитиниба, растворяют в растворителе, обрабатывают ультразвуком в течение 5–10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца гефитиниба и испытуемый раствор.

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гефитиниба должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гефитиниба, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика гефитиниба на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика гефитиниба на хроматограмме раствора стандартного образца гефитиниба; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца гефитиниба, мг; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание гефитиниба в фармакопейном стандартном образце гефитиниба, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.