**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эрлотиниба гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Эрлотиниб** |  |  |
| **Erlotinibi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C22H23N3O4·HCl | М.м. 429,90 |
| [183319-69-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

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

\*Растворяется в смесях ацетонитрил—вода 1:1, метанол—вода 1:1.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 см–1 или методом нарушенного полного внутреннего отражения в области от 4000 до 650 см–1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Все растворы используются свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида в области от 220 до 400 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

*3. Качественная реакция.* В пробирку помещают 0,18 г субстанции, прибавляют 0,2 г калия дихромата и 1 мл серной кислоты концентрированной. Над полученным раствором помещают полоску фильтровальной бумаги, смоченной дифенилкарбазида раствором; должно наблюдаться фиолетово-красное окрашивание фильтровальной бумаги.

ИСПЫТАНИЯ

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,9 г калия дигидрофосфата в 700 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина и доводят рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,40.

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

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

*Растворитель.* Метанол—вода 350:650, доводят рН раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 М до 2,00.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. 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 примеси 1.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг примеси 1, растворяют в диметилсульфоксиде, при необходимости обрабатывают ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в растворителе, прибавляют 2,0 мл раствора этинилфенилацетамида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматограрфической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 1(этинилфенилацетамид): N-(3-этинилфенил)ацетамид [70933-58-3].

Примесь 2: 3-этиниланилин [54060-30-9].

Примесь 3: 4,5-бис(2-метоксиэтокси)-2-нитробензонитрил [236750-65-5].

*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;  длина волны сравнения 400 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 раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время 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 чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика эрлотиниба должно быть не менее 10.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эрлотиниба должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика эрлотиниба на хроматограмме раствора стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца эрлотиниба гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание эрлотиниба гидрохлорида в стандартном образце эрлотиниба гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси 1, 2 и 3 – не более 0,15 % каждая;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

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

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

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

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.