МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сорафениба тозилат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Сорафениб, таблетки** |  |  |
| **Sorafenibi tosilas tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат сорафениба тозилат, таблетки (таблетки, таблетки покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит сорафениба тозилат в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества сорафениба C21H16ClF3N4O3

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ* (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика сорафениба на хроматограмме раствора стандартного образца сорафениба тозилата (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество сорафениба, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими уточнениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Натрия лаурилсульфата раствор 1 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин. |

*Натрия лаурилсульфата раствор 1 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М*. Около 6 г натрия лаурилсульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают до полного растворения, доводят объём раствора тем же растворителем до метки, перемешивают.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации сорафениба около 0,22 мг/мл.

*Раствор стандартного образца сорафениба тозилата*. Около 68,5 мг (точная навеска) стандартного образца сорафениба тозилата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в среде растворения и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 10 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца сорафениба тозилата и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙900∙4∙F∙P∙464,8}{S\_{0}∙100∙10∙L∙637,0}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2,62∙F∙P}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сорафениба на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика сорафениба на хроматограмме раствора стандартного образца сорафениба тозилата; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца сорафениба тозилата, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество сорафениба в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание сорафениба тозилата в стандартном образце сорафениба тозилата, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |
|  | *464,8* | – | молекулярная масса сорафениба; |
|  | *637,0* | – | молекулярная масса сорафениба тозилата. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) сорафениба C21H16ClF3N4O3 от заявленного количества.

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

Все растворы, содержащие сорафениба тозилат, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН раствора до 4,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил 450:550.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Раствор А.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1000 мл воды и доводят значение рН раствора до 2,40±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

*Раствор Б*. Спирт 96 %—ацетонитрил 400:600.

*Растворитель.* Раствор А—раствор Б 700: 300.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг сорафениба, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сорафениба тозилата*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 6,9 мг (точная навеска) стандартного образца сорафениба тозилата, растворяют в растворителе выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор 3-(трифторметил)-4-хлоранилина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мг 3-(трифторметил)-4-хлоранилина, растворяют в растворителе, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 6,9 мг стандартного образца сорафениба тозилата, прибавляют 4 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 0,2 мл раствора 3-(трифторметил)-4-хлоранилина и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл.  |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 100 | 0 |
| 10–20 | 100→45 | 0→55 |
| 20–25 | 45 | 55 |
| 25–35 | 45→100 | 55→0 |
| 35–45 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца сорафениба тозилата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сорафениб – 1 (около 11 мин); 3-(трифторметил)-4-хлоранилин – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками 3-(трифторметил)-4-хлоранилина и сорафениба должно быть не менее 5,0.

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

Содержание любой примеси в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙50∙P∙G∙464,8}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙50∙L∙637,0}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙68,52∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сорафениба на хроматограмме раствора стандартного образца сорафениба тозилата; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца сорафениба тозилата, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *P* | − | содержание сорафениба тозилата в стандартном образце сорафениба тозилата, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество сорафениба в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *464,8* | – | молекулярная масса сорафениба; |
|  | *637,0* | – | молекулярная масса сорафениба тозилата. |

*Допустимое содержание примесей*

Любая примесь –не более 0,2 %;

сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика основного вещества 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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 1,0 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН раствора до 2,40±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил—спирт 96 % 400:500:100.

*Растворитель.* В химическом стакане , вместимостью 1л, добавляют 600 мл смеси спирт 96 %—ацетонитрил (2:3) и 200 мл воды подкисленной до рН 2,40±0,05 фосфорной кислотой концентрированной.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг сорафениба прибавляют растворитель, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца сорафениба тозилата*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 6,9 мг (точная навеска) стандартного образца сорафениба тозилата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 2 мкл;  |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания сорафениба. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца сорафениба тозилата.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца сорафениба тозилата:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) сорафениба должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание сорафениба C21H16ClF3N4O3 в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙P∙G∙464,8}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L∙637,0}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙L∙13,7}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика сорафениба на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика сорафениба на хроматограмме раствора стандартного образца сорафениба тозилата; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца сорафениба тозилата, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество сорафениба в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *P* | − | содержание сорафениба тозилата в стандартном образце сорафениба тозилата, %. |
|  | *464,8* | – | молекулярная масса сорафениба; |
|  | *637,0* | – | молекулярная масса сорафениба тозилата. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.