МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вориконазол, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  | **ФС** |
| **Вориконазол, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** |  |  |
| **Voriconazoli liophylisatum pro solutione pro infusionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат вориконазол, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества вориконазола C16H14F3N5O.

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

**Подлинность.**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца вориконазола.

*Испытуемый раствор.* Навеску препарата, соответствующую 1,76 мг вориконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца вориконазола.* Около 2,0 мг (точная навеска) стандартного образца вориконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

Время растворения. Не более 3 мин (ОФС «Время растворения»). Содержимое флакона растворяют в соответствующем объёме воды для инъекций, указанном в инструкции по медицинскому применению.

**Прозрачность раствора**. Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 5,5 до 7,5 (1 % раствор препарата, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,9 г аммония формиата, растворяют в 900 мл воды, доводят рН раствора муравьиной кислотой безводной до 4,0 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 150:300:550.

*Испытуемый раствор.* Смешивают содержимое пяти флаконов. Навеску, соответствующую массе содержимого одного флакона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией вориконазола 0,5 мг/мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 100 мг стандартного образца вориконазола, прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора 1 М, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают до полного растворения, при необходимости обрабатывая ультразвуком (получение примесей А и С). Через 30 мин 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание:

Примесь А: 1-(2,4-Дифторфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-он, CAS 86404-63-9;

примесь С: 5-Фтор-4-этилпиримидин, CAS 137234-88-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 4 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 256 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика вориконазола. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Вориконазол – 1 (около 8 мин); примесь А – около 0,25; примесь С – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси С должно быть не менее 1,8.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (AS)* вориконазола должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика вориконазола должно быть не более 5 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику вориконазола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков примесей А и С умножают на 0,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика вориконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,30 %);

- площадь пика примеси С не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика вориконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,30 %);

- площадь пика любой другой единичной примеси не должна превышать площадь пика вориконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,20 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика вориконазола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади пика вориконазола на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 2 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,5 ЕЭ на 1 мг вориконазола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Испытуемый раствор.* Навеску из среднего содержимого пяти флаконов помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и растворяют в воде. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают объём полученного раствора, соответствующий 10 мг вориконазола, и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца вориконазола.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца вориконазола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца вориконазола и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии пика (AS)* вориконазола должен быть не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику вориконазола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание вориконазола C16H14F3N5O в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·20·100}{S\_{0}∙a\_{1}·V\_{1}∙L∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·40}{S\_{0}∙a\_{1}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика вориконазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика вориконазола на хроматограмме раствора стандартного образца вориконазола; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца вориконазола, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *V1* | − | объём испытуемого раствора при втором разведении, мл; |
|  | *P* | − | содержание вориконазола в стандартном образце вориконазола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество вориконазола в одном флаконе, мг. |

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