МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вориконазол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Вориконазол, таблетки** |  |  |
| **Voriconazoli tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества вориконазола C16H14F3N5O.

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

**Подлинность.** *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»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации вориконазола около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца вориконазола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца вориконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца вориконазола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 256 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

,

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

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) вориконазола C16H14F3N5O от заявленного количества.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,9 г аммония формиата, растворяют в 900 мл воды, доводят значение рН раствора муравьиной кислотой безводной до 4,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг вориконазола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ПФ, интенсивно встряхивают в течение 15 мин и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объём суспензии ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца вориконазола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца вориконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ 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 ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца вориконазола, прибавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, перемешивают, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца вориконазола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный 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 | 1,5-кратное от времени удерживания пика вориконазола. |

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

Время удерживания пика вориконазола составляет около 12 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси с относительным временем удерживания около 0,24 и примеси с относительным временем удерживания около 0,28 должно быть не менее 2,0.

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

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 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику вориконазола, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

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

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

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

*Допустимое содержание примесей:*

- единичная примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика вориконазола 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.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора (раздел «Родственные примеси») и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца вориконазола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца вориконазола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 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 1500 теоретических тарелок.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100·1}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

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