МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вориконазол** |  | **ФС.2.1.0647** |
| **Вориконазол** |  |  |
| **Voriconazolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H14F3N5O | М.м. 349,31 |
| [137234-62-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Дифторфенил)-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(5-фторпирими­дин-4-ил)бутан-2-ол.

Содержит от 97,5 % до 102,0 % вориконазола C16H14F3N5O в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в ацетоне и метиленхлориде, очень мало растворим или 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 вориконазола.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор, 0,5 г субстанции в 20 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

***1. «Энантиомерная чистота».*** Примесь D – не более 0,2 %.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,77 г аммония ацетата в 600 мл воды и доводят значение рН уксусной кислотой ледяной до 5,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 180:820.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси* *D (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси D ((2*S*,3*R*)-2-(2,4-дифторфенил)-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-(5-фторпирими­дин-4-ил)бутан-2-ол [137234-63-0]), растворяют в 2 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси D (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 2 мл ацетонитрила. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора стандартного образца примеси D (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель β-циклодекстриновый для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 256 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания вориконазола. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси D (Б), испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Вориконазол – 1 (около 7 мин); примесь D – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы*разрешение (RS)* между пиками вориконазола и примеси D должно быть не менее 4,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б):

- *фактор асимметрии* примеси D на хроматограмме (*AS*) должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади примеси D должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по основному пику,должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание примеси D в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси Dна хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси D на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б); |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси D, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси Dв фармакопейном стандартном образце примеси D, %. |

***2.* *Примеси А, В, С.***

*Буферный раствор.* Растворяют1,9 г аммония формиата в 500 мл воды, доводят значение рН муравьиной кислотой безводной до 4,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ, обрабатывая при необходимости ультразвуком, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца вориконазола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца вориконазола, растворяют в ПФ, при необходимости используя ультразвук, и доводят объём раствора ПФ до метки. Переносят 5,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 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 20 млпомещают100 мг (точная навеска) субстанции, суспендируют в 10 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, используя при необходимости ультразвук, и доводят объём раствора ПФ до метки. Выдерживают в течение 30 мин. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки (путем деградации получают примеси А и С).

Примечание

Примесь А: 1-(2,4-дифторфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-он [86404-63-9].

Примесь В : *rac*-(2*R*,3*S*)-2-(2,4-дифторфенил)-3-(пирими­дин-4-ил)-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-ол [182369-73-9].

Примесь С: 5-фтор-4-этилпиримидин [137234-88-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 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 вориконазола. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца вориконазола, раствор стандартного образца вориконазола примеси В, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания.* Вориконазол – 1 (около 8 мин); примесь А – около 0,25; примесь С – около 0,3; примесь В – около 0,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и С используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, для идентификации пика примеси В используют раствор стандартного образца примеси В.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,7; примесь В – 2,1; примесь С – 0,7.

*Допустимое содержание примесей*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В, С не должна превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

Сумма площадей пиков всех примесей (А, В, С, D, Е и любая другая примесь) не должна превышать 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

***3. Примесь Е.***Примесь Е – не более 0,1 %.

*Раствор натрия гидроксида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 47 г натрия гидроксида, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Смешивают 1500 мл воды и 500 мл метанола, дегазируют. Прибавляют 175 мкл раствора натрия гидроксида.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси Е (*rac*-[(1*R*,4*R*)-1,7,7-триметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил]метансульфоновая кислота [5872-08-2]), растворяют в 50 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор* *А. В* мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 17 мг натрия хлорида, растворяют в воде и, доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 25 мл метанола, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси Е и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор* *Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси Е, прибавляют 25 мл метанола, доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают5,0 мл стандартного раствора Б, прибавляют 5 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, анионообменная смола сильноосновная для хроматографии 8,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания примеси Е. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор А, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*: примесь Е – 1 (около 4 мин); хлорид – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси Е должно быть не менее 10.

На хроматограмме стандартного раствора А:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси Е и хлорида должно быть не менее 3,5.

На хроматограмме стандартного раствора Б:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) примеси Е должен быть не более 1,7;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси Е – не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси Е должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание примеси Е в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси Ена хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси Е на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца примеси Е, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси Ев фармакопейном стандартном образце примеси Е, %. |

**Вода**. Не более 0,4 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

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

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

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

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в этаноле 96 % с концентрацией 5 мг/мл, интенсивно перемешивают до полного растворения субстанции.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примеси А, В, С» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, приготовленного в разделе «Родственные примеси. Примеси А, В, С», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца вориконазола и испытуемый раствор.

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

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

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

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙5∙100∙100∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙5∙100∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика вориконазола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика вориконазола на хроматограмме раствора стандартного образца вориконазола; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца вориконазола, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *W* | − | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | − | содержание вориконазола в фармакопейном стандартном образце вориконазола, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения