МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сорафениба тозилат** |  | **ФС.2.1.0572** |
| **Сорафениб** |  |  |
| **Sorafenibi tosilas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C21H16ClF3N4O3·C7H8O3S | М.м. 637,03 |
| [475207-59-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-Метил-4-[4-({[3-(трифторметил)-4-хлорфенил]карбамоил}амино)фенокси]пиридин-2-карбоксамида 4-метилбензолсульфонат.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % сорафениба тозилата C21H16ClF3N4O3·C7H8O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

Описание. Белый или желтовато-белый или коричневато-белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в диметилформамиде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

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 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца сорафениба тозилата.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в 50 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 400 нм (в кювете толщиной 1 см) должен иметь максимум при 264 нм и минимум при 238 нм.

ИСПЫТАНИЯ

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

Растворы, содержащие сорафениба тозилат или его примеси, используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 4,5 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* К 600 мл смеси спирт 96 %—ацетонитрил (2:3) прибавляют 200 мл воды, предварительно доведённой фосфорной кислотой концентрированной до значения рН 2,40.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца сорафениба тозилата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца сорафениба тозилата, растворяют в растворителе, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси С (3-(трифторметил)-4-хлоранилин [320-51-4]), прибавляют 80 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска)фармакопейного стандартного образца сорафениба тозилата, прибавляют 8 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 10 °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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца сорафениба тозилата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Сорафениб – 1 (около 10 мин); примесь С – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика сорафениба должно быть не менее 10,0.

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

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 введений).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика сорафениба на хроматограмме раствора стандартного образца сорафениба тозилата; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца сорафениба тозилата, мг; |
|  | *P* | − | содержание сорафениба тозилата в фармакопейном стандартном образце сорафениба тозилата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

*-*примесь С – не более 0,12 %;

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пикиплощадь которых менее площади основного пика 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 и, в качестве растворителя, метанол.

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 0,4 г (точная навеска) предварительно растёртой субстанции в 40 мл уксусной кислоты ледяной и 160 мл пропионового ангидрида, перемешивают в течение 5 мин, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 63,70 мг сорафениба тозилата C21H16ClF3N4O3·C7H8O3S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.