МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пазопаниба гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Пазопаниб, таблетки** |  |  |
| **Pazopanibi hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит пазопаниба гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пазопаниба C21H23N7O2S.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца пазопаниба гидрохлорида в области от 200 до 500 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Растворение»).

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

Растворы, содержащие пазопаниба гидрохлорид, используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,99 г натрия ацетата, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 14 мл уксусной кислоты раствора 2 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 15 г натрия лаурилсульфата, растворяют в 500 мл раствора А и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации пазопаниба около 9 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца пазопаниба гидрохлорида.* Около 24 мг (точная навеска) стандартного образца пазопаниба гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл среды растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пазопаниба гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 270 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество пазопаниба C21H23N7O2S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙900∙2∙437,5}{A\_{0}∙L∙50∙100∙474,0}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙0,36∙437,5}{A\_{0}∙L∙474,0},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца пазопаниба гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пазопаниба гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание пазопаниба гидрохлорида в стандартном образце пазопаниба гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество пазопаниба в одной таблетке, мг; |
|  | *437,5* | − | молекулярная масса пазопаниба; |
|  | *474,0* | − | молекулярная масса пазопаниба гидрохлорида. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества пазопаниба C21H23N7O2S.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—вода 1:1000.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил 1:1000.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 50:50.

*Раствор натрия гипохлорита.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,4 мл натрия гипохлорита раствора концентрированного и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора 24 ч при температуре 2–8 °С.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 1 г пазопаниба, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 250 мл ПФА, 50 мл ПФБ и выдерживают на ультразвуковой бане при температуре 25 °С до полного диспергирования навески, прибавляют 150 мл ПФБ, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 30 мин при температуре 25 ºС, выдерживают 30 мин при комнатной температуре, доводят объём раствора ПФБ до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* К 1,0 мл испытуемого раствора прибавляют 0,01 мл раствора натрия гипохлорита, перемешивают и выдерживают в течение 1 мин. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель триценилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1 | 90 | 10 |
| 1–31 | 90→46 | 10→54 |
| 31–33 | 46→90 | 54→10 |
| 33–40 | 90 | 10 |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками пазопаниба и примеси с относительным временем удерживания около 1,05 должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (AS)* пазопаниба должен быть не менее 0,8 и не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пазопаниба должно быть не более 5,0 % (6 определений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика 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.

*Раствор стандартного образца пазопаниба гидрохлорида.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца пазопаниба гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца пазопаниба гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пазопаниба гидрохлорида:

- *фактор асимметрии пика (AS)* пазопаниба должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

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

Содержание пазопаниба C21H23N7O2S в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·500·100·437,5}{S\_{0}∙a\_{1}·L·100·5·474,0}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙437,5}{S\_{0}∙a\_{1}·L∙474,0},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика пазопаниба на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика пазопаниба на хроматограмме раствора стандартного образца пазопаниба гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пазопаниба гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание пазопаниба гидрохлорида в стандартном образце пазопаниба гидрохлорида, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество пазопаниба в одной таблетке, мг; |
|  | *437,5* | − | молекулярная масса пазопаниба; |
|  | *474,0* | − | молекулярная масса пазопаниба гидрохлорида. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».