МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пазопаниба гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Пазопаниб** |  |  |
| **Pazopanibi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 5-({4-[(2,3-Диметил-2*H*-индазол-6-ил)(метил)амино]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилбензолсульфонамида гидрохлорид |
|  |
| C21H23N7O2S·HCl | М.м. 474,0 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % пазопаниба гидрохлорида C21H23N7O2S·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** От белого до белого с жёлтым или серым оттенком цвета кристаллический порошок.

**Растворимость.** Умеренно растворим в диметилсульфоксиде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

**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. Качественная реакция.* В колбу вместимостью 50 мл помещают 9 мл пропионового ангидрида, 1 мл уксусной кислоты, 4 г лимонной кислоты, нагревают при постоянном перемешивании до полного растворения лимонной кислоты. К 3 мл полученного раствора прибавляют 5 мг субстанции, перемешивают в течение 1 мин и нагревают при постоянном перемешивании до кипения; должно появиться тёмное фиолетово-красное окрашивание.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—метанол 150:850.

*Растворитель.* Вода—метанол 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 50 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 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 используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мг субстанции, прибавляют 0,2 мл водорода пероксида, нагревают на водяной бане при температуре 90 °С в течение 5 мин, прибавляют 15 мл растворителя и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель алкиламидный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 70 | 30 |
| 5–30 | 70→20 | 30→80 |
| 30–35 | 20→70 | 80→30 |
| 35–45  | 70 | 30 |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пазопаниба и примеси с относительным временем удерживания около 1,1 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика пазопаниба должно быть не менее 10;

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пазопаниба, должна составлять не менее 20000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** От 6,5 % до 8,5 % в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл метанола и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 3,545 мг хлорид-иона.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пазопаниба гидрохлорида, растворяют в 50 мл метанола и доводят объём раствора водой 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 более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пазопаниба, должна составлять не менее 20000 теоретических тарелок.

Содержание пазопаниба гидрохлорида C21H23N7O2S·HCl в субстанции в процентах в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество *(Х)* вычисляют по формуле:

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

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

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