**Леналидомид ФС**

**Леналидомид**

**Lenalidomidum Вводится впервые**

(3*RS*)-3-(4-Амино-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C13H13N3O3 | М.м. 259,26 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % леналидомида C13H13N3O3 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Кристаллический порошок от белого до светло-жёлтого цвета.

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

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца линезолида.

*2. Спектрофотометрия.*

*Растворитель.* Вода – метанол 50:50.

*Испытуемый раствор.* 10 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца. 10 мг стандартного образца леналидомида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца, снятые в области от 230 до 400 нм, должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

**Угол вращения.** От –0,10° до +0,10° (1 % раствор субстанции в диметилсульфоксиде при длине кюветы 20 см, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А.* 1,08 г натрия октансульфоната и 1,36 г калия дигидрофосфата помещают в градуированный химический стакан вместимостью 1 л и растворяют в 800 мл воды. Доводят рН полученного раствора потенциометрически концентрированной фосфорной кислотой до 2,50±0,05.

*Подвижная фаза Б*. Ацетонитрил – метанол 500:500.

*Испытуемый раствор.* Около 40 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Срок годности раствора – 2 ч при комнатной температуре или 10 ч при температуре 2-8 °С.

*Раствор сравнения.* 2,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. Срок годности раствора – 6 ч.

*Раствор для проверки чувствительности.* 5,0 мл раствора сравнения помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. Срок годности раствора – 6 ч.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* 5,0 мл испытуемого раствора помещают во флакон вместимостью 10 мл и выдерживают в течение 5 часов при температуре 80 °С. Срок годности раствора - 2 сут.

Примечание.

Примесь А: (3*RS*)-3-Аминопиперидин-2,6-дион, CAS 2353-44-8;

примесь В: (2*RS*)-5-Амино-2-(4-амино-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксопентановая кислота, PubChem 11666285;

примесь С: (3*RS*)-3-[4-(Гидроксиамино)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион, PubChem 58765566.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,46 см, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| ПФ | ПФБ – ПФА 10:90; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 50 мин (для раствора сравнения и раствора для проверки чувствительности – 20 мин). |

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

*Относительные времена удерживания соединений.* Леналидомид – 1 (около 14 мин), примесь А – около 0,63, примесь В – около 0,75, примесь С – около 0,89.

*Пригодность хроматографической системы* определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (R)* между пиками примеси С и леналидомида должно быть не менее 2,0;

на хроматограмме для проверки чувствительности:

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

на хроматограмме раствора сравнения:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику леналидомида, должна составлять не менее 8000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 1,9; примесь В – 1,8; примесь С – 1,9.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей A, B и С не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

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

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности (менее 0,05 %).

Вода. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», 2. Микрометод определения воды (кулонометрический)".

Для определения около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в сосуд для проб, завальцовывают и помещают в печь.

*Параметры печи*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тип газа | – | сухой воздух; |
| Скорость потока | – | 70 мл/мин; |
| Температура | – | 150 °С. |

*Условия титрования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Рабочая среда | – | анолит для кулонометрического титратора; |
| Время экстракции | – | 300 с; |
| Поляризационный ток | – | 10 мкА. |

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, 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.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл безводной уксусной кислоты и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,93 мг леналидомида C13H13N3O3.

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