МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Темозоломид, капсулы ФС**

**Темозоломид, капсулы**

**Temozolomidi capsulae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат темозоломид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества темозоломида C6H6N6O2.

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

**Подлинность**. *ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика темозоломида на хроматограмме раствора стандартного образца темозоломида (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

Срок хранения растворов, содержащих темозоломид – не более 3 ч в защищенном от света месте.

Для приготовления растворов не допускается обработка ультразвуком.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 3,2 г натрия гексансульфоната, растворяют в 950 мл воды, прибавляют 20,0 мл уксусной кислоты ледяной и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 2,60±0,05. Объём раствора доводят водой до 1000,0 мл.

*Растворитель.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 3,2 г натрия гексансульфоната, растворяют в 600 мл воды, прибавляют 250 мл уксусной кислоты ледяной и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 1,80±0,05. Объём раствора доводят водой до 1000,0 мл.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 1:39.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 25 мг темозоломида, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, встряхивают в течение 45 мин и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца темозоломида.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца темозоломида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А темозоломида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мг стандартного образца темозоломида примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е темозоломида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мг стандартного образца темозоломида примеси Е, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца темозоломида, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А темозоломида, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси Е темозоломида и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Примечание

примесь А: 5-амино-1*H*-имидазол-4-карбоксамид, CAS 360-97-4;

примесь Е: 3,7-дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазин-4-он, CAS 4656-86-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 270 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 25 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Темозоломид – 1 (около 9 мин); примесь А – около 1,5; примесь Е – около 0,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора:

– *разрешение (R)* между пиками темозоломида и примеси А должно быть не менее 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика темозоломида должно быть не более 5,0 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику темозоломида, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание примесей А и Е темозоломида в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А или Е на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А или Е на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А или Е темозоломида, соответственно, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А или Е в стандартном образце примеси А или Е темозоломида, соответственно, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество темозоломида в одной капсуле, мг. |

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика темозоломида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца темозоломида, мг; |
|  | *a*1 | − | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *P* | − | содержание темозоломида в стандартном образце темозоломида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество темозоломида в одной капсуле, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь A не более 0,2 %;

– примесь Е не более 0,3 %;

– неидентифицированная примесь не более 0,2% каждая;

– суммарное содержание примесей не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят 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.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 20 мг темозоломида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, встряхивают в течение 45 мин и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца темозоломида.

Содержание темозоломида C6H6N6O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика темозоломида на хроматограмме раствора стандартного образца темозоломида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца темозоломида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание темозоломида в стандартном образце темозоломида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание темозоломида в одной капсуле, мг. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.