МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Леналидомид, капсулы ФС**

**Леналидомид, капсулы**

**Lenalidomidum capsulae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат леналидомид, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества леналидомида C13H13N3O3.

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

**Подлинность**

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

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

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка содержимого капсул, соответствующую 5 мг леналидомида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, периодически перемешивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца леналидомида.* Около 5 мг стандартного образца леналидомида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, периодически перемешивая, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* Метанол.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 190 до 500 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца леналидомида.

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

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

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,08 г натрия октансульфоната и 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 50:50:900.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 40 мг леналидомида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. Срок годности раствора – 2 ч при комнатной температуре или 10 ч при температуре 2-8°С.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 6 ч.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Термостатируют 5,0 мл испытуемого раствора при температуре 80 °С в течение 5 ч. Срок годности раствора – 5 сут.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора растворителем до метки. Срок годности раствора – 6 ч.

Примечание

Примесь А: (2*RS*)-5-Амино-2-(4-амино-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксопентановая кислота, CAS 874760-69-7 (*S*-).

Примесь В: (4*RS*)-5-Амино-2-(4-амино-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксопентановая кислота, CAS 874760-72-2 (*S*-).

Примесь С: (2*RS*)-2-(4-Амино-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-ил)пентандиовая кислота; CAS 295357-66-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 50 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, 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*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси С и леналидомида должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения *фактор асимметрии* *пика (AS)* леналидомида должен быть не более 1,5.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A, B и С не должны превышать 2,5 кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой 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 растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Растворитель.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Испытуемый раствор.* Одну капсулу помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, перемешивают в течение 10 мин на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. При необходимости полученный фильтрат разводят растворителем до концентрации леналидомида около 0,025 мг/мл.

*Раствор стандартного образца леналидомида*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца леналидомида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, совместимый с водной подвижной фазой, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 7 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца леналидомида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца леналидомида:

– *фактор асимметрии* *пика (AS)* леналидомида должен быть не более 2,0;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику леналидомида, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание леналидомида C13H13N3O3 в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2∙F∙100}{S\_{0}∙L∙100∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{S\_{0}∙L∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика леналидомида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика леналидомида на хроматограмме раствора стандартного образца леналидомида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца леналидомида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание леналидомида в стандартном образце леналидомида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание леналидомида в одной капсуле, мг. |

Микробиологическая чистота. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условия испытания «Однородность дозирования».

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 25 мг леналидомида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца леналидомида и испытуемый раствор.

Содержание леналидомида C13H13N3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙20∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙20∙2}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

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

\*Леналидомид образует аддукт с некоторыми вспомогательными веществами (например, лактоза), площадь которого не учитывается при определении примесей. Для его идентификации готовят раствор субстанции с этим компонентом и проводят анализ данного раствора.