**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Леналидомид** |  | **ФС.2.1.0444** |
| **Леналидомид** |  |  |
| **Lenalidomidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C13H13N3O3 | М.м. 259,26 |
| [191732-72-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца леналидомида.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг субстанции, растворяют в 80 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен иметь максимумы при 259 нм и 315 нм и минимум при 280 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От –0,1° до +0,1° (1 % раствор субстанции в диметилсульфоксиде при длине кюветы 2 дм, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,08 г натрия октансульфоната и 1,36 г калия дигидрофосфата в 800 мл воды, доводят значение рН до 2,5 фосфорной кислотой концентрированной, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил–метанол 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 40 мг субстанции, прибавляют 40 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и фильтруют. Срок годности раствора – 2 ч при комнатной температуре или 10 ч при температуре 5±3 °С.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Выдерживают 5,0 мл испытуемого раствора при температуре 80 °С в течение 5 часов. Срок годности раствора – 2 сут.

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

Примечание

Примесь 1: (2*RS*)-5-амино-2-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксопентановая кислота [2197420-75-8].

Примесь 2: (4*RS*)-5-амино-4-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксопентановая кислота [2197414-57-4].

Примесь 3: (2*RS*)-2-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)пентандиовая кислота [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 чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Леналидомид – 1 (около 14 мин); примесь 1 – около 0,63; примесь 2 – около 0,75; примесь 3 – 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 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 3 и леналидомида должно быть не менее 2,0.

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 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 1,9; примесь 2 – 1,8; примесь 3 – 1,9.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей 1, 2 и 3 не должна превышать площадь пика леналидомида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

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

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

**Вода**. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1 или метод 2, с использованием испарителя). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции. При использовании метода 2 устанавливают температуру 150 °С и скорость потока 60±10 мл/мин.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной 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.