**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Помалидомид** |  | **ФС.2.1.0621** |
| **Помалидомид** |  |  |
| **Pomalidomidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C13H11N3O4 | М.м. 273,24  |
| [19171-19-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % помалидомида C13H11N3O4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок.

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

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

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

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения.** От −0,5° до +0,5° (1 % раствор субстанции в диметилсульфоксиде, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Все растворы защищают от света и хранят при температуре 2–8 °С не более 8 ч.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота разведённая 0,1 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Метанол.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, прибавляют 80 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси 5.* Готовят раствор фармакопейного стандартного образца примеси 5, в растворителе с концентрацией 6 мкг/мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг субстанции, прибавляют 16 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси 5 и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

Примечание

Примесь 1: 3-аминобензол-1,2-дикарбоновая кислота (3-аминофталевая кислота) [5434-20-8].

Примесь 2: 4-амино-2-(4-амино-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксопентановая кислота [2635-64-5].

Примесь 3: 4-амино-4-(4-амино-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H-*изоиндол-2-ил)-5-оксопентановая кислота [918314-45-1].

Примесь 4: 4-амино-5-гидрокси-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион [1547162-41-3].

Примесь 5 (талидомид): 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион [50-35-1].

Примесь 6: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-нитро-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-дион [19171-18-7].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–10 | 85 | 10 | 5 |
| 10–10,5 | 85 | 10 → 15 | 5 → 0 |
| 10,5–28 | 85 → 55 | 15 → 45 | 0 |
| 28–30 | 55 **→** 40 | 45 → 60 | 0 |
| 30–40 | 40 | 60 | 0 |
| 40–42 | 40 **→** 85 | 60 **→** 10 | 0 **→** 5 |
| 42–50 | 85 | 10 | 5 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Помалидомид – 1 (около 21 мин); примесь 1 – около 0,33; примесь 2 – около 0,48; примесь 3 – около 0,53; примесь 4 – около 0,82; примесь 5 – около 1,06; примесь 6 – около 1,08.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками помалидомида и примеси 5 должно быть не менее 4,5.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* помалидомида должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика помалидомида должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 1 – 1,59; примесь 2 – 1,32; примесь 3 – 1,28; примесь 4 – 1,16; примесь 5 – 0,62; примесь 6 – 1,16.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика помалидомида на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 1, 2, 3, 4, 5 и 6 − не более 0,15 % каждая;

- любая другая примесь − не более 0,10 %;

- сумма примесей − не более 0,5 %.

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1, методика Б). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), 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 ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—фосфорная кислота разведённая 0,1 % 300:700.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры 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. Срок годности раствора – 24 ч.

*Раствор стандартного образца помалидомида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца помалидомида, прибавляют 40 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры 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. Срок годности раствора – 24 ч.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика помалидомида. |

Хроматографируют раствор стандартного образца помалидомида и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* помалидомида должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику помалидомида, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

Содержание помалидомида C13H11N3O4 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙10∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙50∙10·(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | – | площадь пика помалидомида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика помалидомида на хроматограмме раствора стандартного образца помалидомида; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска фармакопейного стандартного образца помалидомида, мг; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | $$P$$ | – | содержание помалидомида в фармакопейном стандартном образце помалидомида, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.