

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«ТЕМОЗОЛОМИД»

XX/2018:2780

Введена в действие с [REDACTED] 2018 года
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от [REDACTED] № [REDACTED]

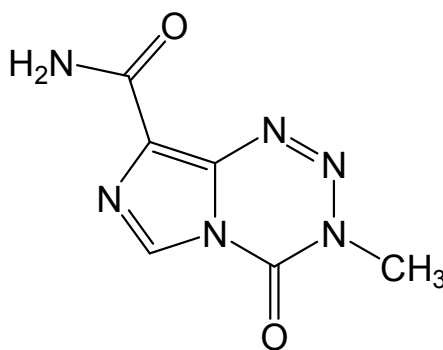
Новая статья
Разработана на основе частной фармакопейной
статьи Европейской фармакопеи 04/2018:2780
Temozolomide

XX/2018:2780

ТЕМОЗОЛОМИД

Temozolomidum

TEMOZOLOMIDE



C₆H₆N₆O₂
[85622-93-1]

М.м. 194,2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-Метил-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[5,1-*d*][1,2,3,5]тетразин-8-карбоксамид.
Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на сухое вещество).

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Белый, светло-коричневый или светло-розовый порошок. Умеренно растворим в воде, растворим в диметилсульфоксиде, очень мало растворим в 96 % спирте, практически не растворим в толуоле.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

A. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.2.24).

Сравнение: ФСО темозоломида.

B. Просматривают хроматограммы, полученные при количественном определении.

Результаты: основной пик на хроматограмме испытуемого раствора соответствует по времени удерживания и размеру основному пику на хроматограмме раствора сравнения (d).

ИСПЫТАНИЯ

Сопутствующие примеси. Жидкостная хроматография (2.2.29).

Испытуемый раствор. 25,0 мг испытуемого образца растворяют в диметилсульфоксиде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (a). 1,0 мл испытуемого раствора доводят диметилсульфоксидом *P* до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят диметилсульфоксидом *P* до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (b). Для приготовления примесей А, В и Е *in situ* смешивают 5 мл раствора 10,3 г/л кислоты хлористоводородной *P* и 5 мл испытуемого раствора. Нагревают смесь в водяной бане в течение 1 часа.

Раствор сравнения (c). 2 мг ФСО темозоломида для идентификации пиков (содержит примесь D) растворяют в 2,0 мл диметилсульфоксида *P*.

Раствор сравнения (d). 25,0 мг ФСО темозоломида растворяют в диметилсульфоксиде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,15 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным эндкепированным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

– подвижная фаза: раствор 0,94 г/л натрия гексансульфоната *P* в смеси из метанола *P* и 0,5 % (об/об) раствора кислоты уксусной ледяной *P* (4:96, об/об);

– скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор, длина волны 270 нм;

– объем вводимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора (a) и растворов сравнения (a), (b) и (c);

– время хроматографирования: 3-кратное время удерживания темозоломида.

Идентификация пиков примесей: идентифицируют пики примесей А, В и Е, используя хроматограмму раствора сравнения (b); идентифицируют пик примеси D, используя хроматограмму раствора сравнения (c) и хроматограмму, прилагаемую к ФСО темозоломида для идентификации пиков.

Относительное удерживание (по отношению к темозоломиду, время удерживания — около 11 мин): примесь Е — около 0,4; примесь D — около 0,5; примесь В — около 0,9; примесь А — около 1,7. Пик примеси А на хроматограмме испытуемого раствора может быть расщеплен.

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (b):

– разрешение: не менее 1,5 между пиками примесей В и темозоломида.

Расчет процентного содержания:

– *поправочные коэффициенты*: площадь пика примеси А умножают на 0,4; площадь пика примеси Е умножают на 0,6;
– рассчитывают процентное содержание каждой примеси с использованием концентрации темозоломида в растворе сравнения (а).

Предельное содержание примесей:

- *примесь D*: не более 0,5 %;
- *примесь А (сумма пиков)*: не более 0,15 %;
- *примеси В и Е*: не более 0,15 % для каждой примеси;
- *неспецифицированные примеси*: не более 0,10 % для каждой примеси;
- *сумма примесей*: не более 0,8 %;
- *учитываемый предел*: 0,05 %.

Потеря в массе при высушивании (2.2.32). Не более 0,5 %. 2,000 г испытуемого образца сушат при температуре 105 °С.

Сульфатная зола (2.4.14). Не более 0,1 %. Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца.

#Микробиологическая чистота (2.6.12, 2.6.13). Испытуемый образец должен выдерживать требования статьи (5.1.4).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография (2.2.29), как указано в испытании «Сопутствующие примеси» со следующими изменениями.

Условия хроматографирования:

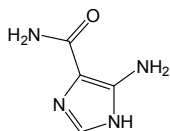
– *объем вводимой пробы*: по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (d).

Содержание $C_6H_6N_6O_2$ в процентах рассчитывают с учетом содержания темозоломида в *ФСО темозоломида*.

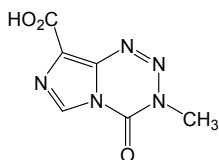
ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: А, В, D, Е.

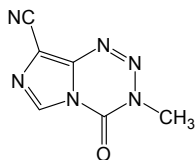
Другие обнаруживаемые примеси (следующие вещества, если они присутствуют в значительных количествах, следует определять тем или иным испытанием, описанным в частной статье. Их содержание лимитируется общим критерием приемлемости для других/неспецифицированных примесей и/или общей статьей *Субстанции для фармацевтического использования*. Вследствие этого нет необходимости идентифицировать эти примеси для доказательства соответствия требованиям. См. также статью 5.10. *Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического использования*): С.



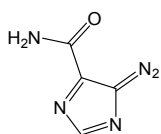
А. 5-Амино-1H-имидазол-4-карбоксамид.



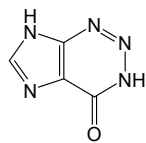
В. 3-Метил-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[5,1-*d*][1,2,3,5]тетразин-8-карбоновая кислота.



С. 3-Метил-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[5,1-*d*][1,2,3,5]тетразин-8-карбонитрил.



Д. 4-Диазо-4*H*-имидазол-5-карбоксамид.



Е. 3,7-Дигидро-4*H*-имидазо[4,5-*d*][1,2,3]триазин-4-он (2-азагипоксантин).