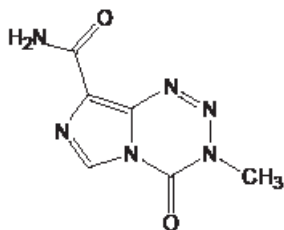


ТЕМОЗОЛОМІД

Temozolomidum

TEMOZOLOMIDE



$C_6H_6N_6O_2$
[85622-93-1]

М.м. 194.2

3-Метил-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-*d*][1,2,3,5]тетразин-8-карбоксамід.

Вміст: не менше 98.0 % і не більше 102.0 %, у перерахунку на безводну речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Порошок білого, або слабо коричневого, або слабо рожевого кольору.

Розчинність. Помірно розчинний у воді, розчинний у диметилсульфоксиді, дуже мало розчинний в етанолі (96 %), практично нерозчинний у толуолі.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоному діапазоні (2.2.24).

Відповідність: спектр ФСЗ темозоломід.

В. Переглядають хроматограми, одержані під час кількісного визначення.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину (b) час утримування та розмір основного піка мають відповідати часу утримування та розміру основного піка на хроматограмі розчину порівняння (d).

ВИПРОБУВАННЯ

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин (a). 25.0 мг субстанції розчиняють у диметилсульфоксиді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл.

Випробовуваний розчин (b). 1.0 мл випробовуваного розчину (a) доводять диметилсульфоксидом *P* до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (a). 1.0 мл випробовуваного розчину (a) доводять диметилсульфоксидом *P* до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять диметилсульфоксидом *P* до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (b). Для одержання домішок А, В й Е змішують 5 мл розчину 10.3 г/л хлористоводневої кислоти *P* і 5 мл випробовуваного розчину (a). Суміш нагрівають на водяній бані протягом 1 год.

Розчин порівняння (c). 2 мг ФСЗ темозоломід для ідентифікації піків (містить домішку D) розчиняють у 2 мл диметилсульфоксиду *P*.

Розчин порівняння (d). 25.0 мг ФСЗ темозоломід розчиняють у диметилсульфоксиді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять диметилсульфоксидом *P* до об'єму 10.0 мл.

Колонка:

— *розмір:* 0.15 м × 4.6 мм;

— *нерухома фаза:* силікагель для хроматографії октадецилсилільний, ендкепований *P* (5 мкм).

Рухома фаза: розчин 0.94 г/л натрію гексансульфонату *P* в суміші: метанол *P* — розчин 0.5 % (об/об) оцтової кислоти льодяної *P* (4:96).

Швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 270 нм.

Інжекція: 10 мкл випробовуваного розчину (a) і розчинів порівняння (a), (b) і (c).

Час хроматографування: утричі більший за час утримування темозоломід.

Ідентифікація домішок:

— для ідентифікації піків домішок А, В й Е використовують хроматограму розчину порівняння (b);

— для ідентифікації піка домішки D використовують хроматограму, що додається до ФСЗ темозоломід для ідентифікації піків, і хроматограму розчину порівняння (c).

Відносне утримування до темозоломід (час утримування темозоломід приблизно 11 хв): домішки Е — приблизно 0.4; домішки D — приблизно 0.5; домішки В — приблизно 0.9; домішки А — приблизно 1.7. На хроматограмі випробовуваного розчину (a) пік домішки А може бути розділеним.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

— *ступінь розділення:* не менше 1.5 між піками домішки В і темозоломід.

Розрахунок (Обчислення) вмісту домішок, у відсотках:

— *поправкові коефіцієнти:* для розрахунку вмісту множать площі піків наведених нижче домішок на відповідний поправковий коефіцієнт: для домішки А — 0.4, для домішки Е — 0.6;

— для кожної домішки використовують концентрацію темозоломід у розчині порівняння (а).

Нормування:

- домішка D: не більше 0.5 %;
- домішки A (сума піків): не більше 0.15 %;
- домішки B, E: кожна домішка не більше 0.15 %;
- неспецифіковані домішки: кожна домішка не більше 0.10 %;
- сума домішок: не більше 0.8 %;
- порогове значення інформування: менше 0.05 %.

Вода (2.5.32). Не більше 0.4 %. Визначення проводять із 50.0 мг субстанції.

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідинна хроматографія (2.2.29) в умовах, описаних у випробуванні «Супровідні домішки», зі зміною.

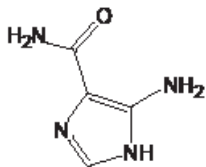
Інжекція: випробовуваний розчин (b) і розчин порівняння (d).

Розраховують вміст $C_6H_6N_6O_2$ в субстанції на підставі заявленого вмісту $C_6H_6N_6O_2$ у ФСЗ темозоломід.

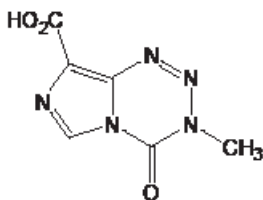
ДОМІШКИ

Специфіковані домішки: A, B, D, E.

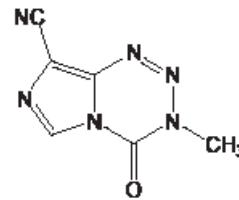
Інші домішки, що визначаються (ці домішки, якщо вони наявні в достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або статтею «Субстанції для фармацевтичного застосування». Тому немає потреби їх ідентифікувати для демонстрації відповідності вимогам. Див. також 5.10 «Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування»): C.



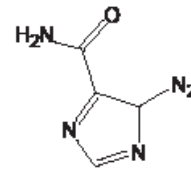
A. 5-аміно-1H-імідазол-4-карбоксамід.



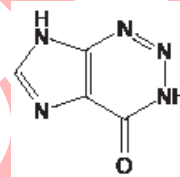
B. 3-метил-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-d][1,2,3,5]-тетразин-8-карбонова кислота.



C. 3-метил-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-d][1,2,3,5]-тетразин-8-карбонітрил.



D. 4-діазо-4H-імідазол-5-карбоксамід.



E. 3,7-дигідро-4H-імідазо[4,5-d][1,2,3]триазин-4-он (2-азагіпоксантин).