МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Финголимода гидрохлорид ФС**

**Финголимод**

**Fingolimodi hydrochloridum Вводится впервые**

2-Амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диола гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C19H33NO2·HCl | М.м. 343,93М.м. 307,74 (основание) |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % финголимода гидрохлорида C19H33NO2·HCl в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в гексане и ацетонитриле.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца финголимода гидрохлорида.

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

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**рН.** От 3,0 до 5,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ. Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы используют свежеприготовленным.

*Буферный раствор.* Около 14,04 г натрия перхлората растворяют в 950 мл воды, доводят значение рН до 2,80 ±0,05 раствором хлорной кислоты, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Метанол ‒ буферный раствор 7:93.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель.* 1,2 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 28 мг (точная навеска) субстанции, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида.* Около 28 мг (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности* *хроматографической системы.* Около 25 мг стандартного образца финголимода гидрохлорида растворяют в 25 мл воды, прибавляют 2 мл 0,05 М раствора калия перманганата, оставляют на 5 мин. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл 10 % фосфорной кислоты разведенной, оставляют на 15 мин, прибавляют 25 мл растворителя и выдерживают 15 мин.

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* 5,0 мл раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 10 × 0,3 см, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 3,5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °С; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–1 | 70 | 30 | Изократический |
| 1–15 | 70→58 | 30→42 | Линейный градиент |
| 15–28 | 58→5 | 42→95 | Линейный градиент |
| 28–30 | 5 | 95 | Изократический |
| 30–30,1 | 5→70 | 95→30 | Линейный градиент |
| 30,1–35 | 70 | 30 | Изократический |

Хроматографируют растворитель, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, испытуемый раствор и раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси с RRT 0,8 и финголимода должно быть не менее 2,0.

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

Содержание единичной неидентифицированной примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S* | − | площадь пика единичной неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика финголимода на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *a* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |

*Допустимое содержание примесей*:

– единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,7 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С и остаточном давлении 0,7 кПа.

**Сульфатная зола.** Не более 0,3 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* К 0,68 г калия дигидрофосфата прибавляют 5 мл 40 % раствора тетрабутиламммония гидроксида и 5 мл триэтиламина, растворяют в 800 мл воды и доводят значение рН до 2,5 ±0,05 фосфорной кислотой. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил ‒ буферный раствор 1:9.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Буферный раствор ‒ ацетонитрил 2:8.

*Растворитель.* Ацетонитрил ‒ метанол 1:1.

*Испытуемый раствор.* Около 28 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида.* Около 28 мг (точная навеска) стандартного образца финголимода гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 25 °С; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–5 | 65 | 35 | Изократический |
| 5–15 | 65→63 | 35→37 | Линейный градиент |
| 15–20 | 63→0 | 37→100 | Линейный градиент |
| 20–25 | 0 | 100 | Изократический |
| 25–30 | 0→65 | 100→35 | Линейный градиент |
| 30–35 | 65 | 35 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида:

‒ *относительное стандартное отклонение* площади пика финголимода должно быть не более 2,0 % (6 определений);

‒ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику финголимода, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок;

*‒ фактор асимметрии* пика (*AS*) финголимода должен быть не более 2,0.

Содержание финголимода гидрохлорида C19H33NO2·HClв субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика финголимода на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика финголимода на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

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