**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Финголимода гидрохлорид, капсулы** |  | **ФС** |
| **Финголимод, капсулы** |  |  |
| **Fingolimodi hydrochloride capsulae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат финголимода гидрохлорида, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит финголимода гидрохлорид в количестве эквивалентном не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества финголимода C19H33NO2.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Капсулы».

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество финголимода, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания.*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объём среды растворения | 500 мл; |
| Скорость вращения корзинки | 100 об/мин; |
| Время растворения | 30 мин. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают около 2 г натрия лаурилсульфата, прибавляют 200 мл воды, перемешивают до полного растворения, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты раствор 2 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 6,12 г натрия перхлората в 900 мл воды и доводят рН раствора потенциометрически до 2,5±0,1 хлорной кислотой. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна капсула, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации финголимода около 0,001 мг/мл.

*Раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида.* Около 22,4 мг (точная навеска) стандартного образца финголимода гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл растворителя и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки. Срок годности раствора 72 ч при комнатной температуре.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА,% | ПФБ,% |
| 0-4 | 70→20 | 30→80 |
| 4-7 | 20 | 80 |
| 7-8 | 20→70 | 80→30 |
| 8-11 | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

– *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 2000 теоретических тарелок.

Количество финголимода, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙500∙1∙F∙P∙307,74}{S\_{0}∙100∙200∙L∙343,93}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙307,74}{S\_{0}∙40∙L∙343,93}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество финголимода в одной капсуле, мг; |
|  | *343,93* | **–** | молекулярная масса финголимода гидрохлорида; |
|  | *307,74* | **–** | молекулярная масса финголимода. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) финголимода C19H33NO2.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Растворяют 2,72 г калия дигидрофосфата и 2,0 г натрия октансульфоната в 900 мл воды и доводят рН раствора потенциометрически до 3,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Вода—ацетонитрил 100:900.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 25 мкл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, прибавляют 100 мл этанола и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 25 мкл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, прибавляют 100 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 300 мл раствора А, прибавляют 150 мл раствора Б, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора раствором Б до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 2 мг финголимода помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл раствора А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, периодически перемешивая, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора раствором А до метки и центрифугируют при 11000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость отбирают и повторно центрифугируют при 11000 об/мин в течение 10 мин. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3,0 мл полученной надосадочной жидкости и доводят объём раствора раствором Б до метки.

*Раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида (А).* Около 22,4 мг (точная навеска) стандартного раствора финголимода гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,6 мл раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 72 ч при комнатной температуре.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки. В полипропиленовую пробирку с крышкой вместимостью 1,5 мл помещают 0,9 мл полученного раствора, прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, крышку пробирки плотно обматывают алюминиевой фольгой и выдерживают в термостате при температуре 100 °С в течение 4 часов. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии; |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Температура образца | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 60 | 40 |
| 20–25 | 60→55 | 40→45 |
| 25–40 | 55→30 | 45→70 |
| 40–55 | 30→10 | 70→90 |
| 55–65 | 10 | 90 |
| 65–65,5 | 10→60 | 90→40 |
| 65,5–75 | 60 | 40 |

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

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси с относительным временем удерживания 0,97 и финголимода должно быть не менее 1,5.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида (Б):

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

– *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 2000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙0,6∙5∙P∙G∙307,74}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙3∙100∙L∙343,93}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙307,74}{S\_{0}∙a\_{1}∙1000∙L∙343,93}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество финголимода в одной капсуле, мг; |
|  | *343,93* | **–** | молекулярная масса финголимода гидрохлорида; |
|  | *307,74* | **–** | молекулярная масса финголимода. |

*Допустимое содержание примесей*:

– любая примесь – не более 1,0 %;

– сумма примесей – не более 2,0 %.

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

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Содержимое одной капсулы помещают в подходящую мерную колбу для получения раствора с концентрацией финголимода около 0,1 мг/мл, заполняют колбу наполовину раствором А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, периодически перемешивая, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора раствором А до метки, центрифугируют при 11000 об/мин в течение 10 мин и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3,0 мл фильтрата и доводят объём раствора раствором Б до метки.

Содержание финголимода в одной капсуле в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙1∙5∙P∙307,74}{S\_{0}∙10∙3∙25∙L∙343,93}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P∙307,74}{S\_{0}∙a\_{1}∙150∙L∙343,93}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *V*1 | − | объём мерной колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество финголимода в одной капсуле, мг; |
|  | *343,93* | **–** | молекулярная масса финголимода гидрохлорида; |
|  | *307,74* | **–** | молекулярная масса финголимода. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 12,24 г натрия перхлората в 900 мл воды и доводят рН раствора потенциометрически до 2,8±0,1 хлорной кислотой. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Метанол—буферный раствор 70:930.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Подвижная фаза.* ПФА—ПФБ 520:480.

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 25 мкл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, прибавляют 100 мл этанола и доводят объём раствора этанолом до метки.

*Раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 25 мкл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, прибавляют 100 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 300 мл раствора А, прибавляют 150 мл раствора Б, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора раствором Б до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, соответствующую около 1 мг финголимода помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл раствора А, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, периодически перемешивая, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объем раствора раствором А до метки, центрифугируют при 11000 об/мин в течение 10 мин и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3,0 мл фильтрата и доводят объём раствора раствором Б до метки.

*Раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида.* Около 17 мг (точная навеска) стандартного образца финголимода гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности раствора 72 ч при комнатной температуре.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 4 × 3 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии; |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

– *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 2000 теоретических тарелок.

Содержание финголимода C19H33NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙1∙5∙P∙G∙307,74}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙3∙25∙L∙343,93}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙307,74}{S\_{0}∙a\_{1}∙15∙L∙343,93}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика финголимода на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *a*1 | − | навеска порошка содержимого капсул, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого капсул, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество финголимода в одной капсуле, мг; |
|  | *343,93* | **–** | молекулярная масса финголимода гидрохлорида; |
|  | *307,74* | **–** | молекулярная масса финголимода. |

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