**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Финголимода гидрохлорид, таблетки ФС**

**Финголимод, таблетки**

**Fingolimodi hydrochloridum, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат финголимод, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит финголимода гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества финголимода C19H33NO2.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества 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, перешедшего в раствор, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Натрия лаурилсульфат раствор 0,2 % в 0,1 М хлористоводородной кислоте;  |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* Около 25 мл хлористоводородной кислоты раствора 4 М помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, содержащую 500 мл воды, прибавляют 2 г натрия лаурилсульфата, перемешивают до полного растворения навески и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, 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 0,001 мг/мл.

*Раствор стандартного образца* *финголимода гидрохлорида.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца финголимода гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки

Хроматографируют раствор стандартного образца финголимода гидрохлоридаииспытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙500∙F·P·307,74}{S\_{0}·20·20·25∙L·343,93}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·0,045}{S\_{0}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1*  | *-* | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | *-* | площадь основного пика на хроматограмме стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *a*0 | *-* | 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 таблетке, мг; |
|  | *307,74* | *-* | молекулярная масса финголимода (основание); |
|  | *343,93* | *-* | молекулярная масса финголимода гидрохлорида. |

Через 30 минут в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) финголимода.

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

 *Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 750 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,0 мл трифторуксусной кислоты, 300 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг финголимода, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя и выдерживают в ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца* *финголимода гидрохлорида.* Около 11 мг (точная навеска) стандартного образца финголимода гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В химический стакан, вместимостью 10 мл, помещают 10 мг стандартного образца финголимода гидрохлорида, прибавляют 2,0 мл уксусной кислоты ледяной, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2 мл уксусного ангидрида и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эдкепированный для хроматографии (С8), 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 ºС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА,% | ПФБ,% |
| 0 | 100 | 0 |
| 0-4 | 100→0 | 0→100 |
| 4-6 | 0 | 100 |
| 6-7 | 0→100 | 100→0 |
| 7-10 | 100 | 0 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Финголимод - 1 (около 2,5 мин).

*Пригодность хроматографической системы*.

 На хроматограмме раствора сравнения*относительное стандартное отклонение* площади пика финголимода должно быть не более 2,0 % ( 5 определений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

–  *разрешение (RS)* между пиками финголимода и пиком с RRT 1,08 должно быть не менее 2,0;

–  *фактор асимметрии пика (АS)* финголимода должен быть не более 1,8;

–  *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику финголимода, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·2,5·20∙G∙P·307,74}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙25·100∙L·343,93}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1118}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1*  | *-* | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | *-* | площадь пика финголимода на хроматограмме растворасравнения; |
|  | *a*0 | *-* | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | *-* | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *L* | *-* | заявленное количество финголимода в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | *-* | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |
|  | *G* | *-* | средняя масса одной таблетки, мг. |
|  | *307,74* | *-* | молекулярная масса финголимода (основание); |
|  | *343,93* | *-* | молекулярная масса финголимода гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей*:

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

‒ сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

Однородность дозирования.Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

Микробиологическая чистота. Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 1 мг финголимода, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя и выдерживают в ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки и перемешивают.

Хроматографируют раствор стандартного образца финголимода гидрохлорида ииспытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме испытуемого раствора :

–  *фактор асимметрии пика (АS)* финголимода должен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика финголимода должно быть не более 2,0 % ( 5 определений).

–  *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику финголимода, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·50∙G∙P·307,74}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙25∙L·343,93}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P·0,089}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S1*  | *-* | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | *-* | площадь пика финголимода на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *a*0 | *-* | навеска стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг; |
|  | *a1* | *-* | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *L* | *-* | заявленное количество финголимода в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | *-* | содержание финголимода гидрохлорида в стандартном образце финголимода гидрохлорида, %; |
|  | *G* | *-* | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *307,74* | *-* | молекулярная масса финголимода (основание); |
|  | *343,93* | *-* | молекулярная масса финголимода гидрохлорида. |

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