МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микофенолата мофетил** |  | **ФС.2.1.0506** |
| **Микофеноловая кислота** |  |  |
| **Mofetilis mycophenolas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C23H31NO7 | М.м. 433,49 |
| [128794-94-5] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[2-(Морфолин-4-ил)этил][(4E)-6-(4-гидрокси-7-метил-6-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноат].

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % микофенолата мофетила в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в ацетоне, умеренно или мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца микофенолата мофетила.

*2. ВЭЖХ*.Время удерживанияосновного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика микофенолата мофетила на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 94 до 98 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы микофенолата мофетила используют свежеприготовленными и защищают от света. Перед хроматографированием растворы выдерживают 15 мин при 10 °С.

*Буферный раствор***.** К 600 мл воды прибавляют 2,0 мл триэтиламина, перемешивают, доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 5,3 и доводят объём раствора водой до 650 мл.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.*В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разрешающей способности хроматографической системы.*В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 10 мг фармакопейного стандартного образца для идентификации пиков, содержащего примеси А, В, D, E, F, G и H, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь A: [2-(морфолин-4-ил)этил][(4*E*)-6-(4,6-дигидрокси-7-метил-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноат] [1322681-36-6].

Примесь B: [2-(морфолин-4-ил)этил][(4*E*)-6-[(1*RS*)-4-гидрокси-7-метил-6-метокси-1-[2-(морфолин-2-ил)этокси]-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)]-4-метилгекс-4-еноат] [1094322-91-4].

Примесь D: [2-(морфолин-4-ил)этил][(4*E*)-6-(7-метил-4,6-диметокси-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноат] [1322681-37-7].

Примесь E: метил[(4*E*)-6-(4-гидрокси-7-метил-6-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноат] [31858-66-9].

Примесь F: [(4*E*)-6-(4-гидрокси-7-метил-6-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еновая кислота [24280-93-1].

Примесь G: 4-(2-{[(4*E*)-6-(4-гидрокси-7-метил-6-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)-4-метилгекс-4-еноил]окси}этил)морфолин-4-ий-4-олат [224052-51-1].

Примесь H: 7-гидрокси-4-метил-5-метокси-6-{2-[(2*RS*)-2-метил-5-оксооксолан-2-ил]этил}-2-бензофуран-1(3*H*)-он [26675-76-3].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 250 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика микофенолата мофетила. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разрешающей способностихроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Микофенолата мофетил *–* 1(около 22 мин); примесь F – около 0,3; примесь A – около 0,4; примесь Н – около 0,5; примесь G – около 0,6; примесь B – около 0,8; примесь D – около 1,2; примесь E – около 1,6.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разрешающей способности хроматографической системы, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разрешающей способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей А и Н должно быть не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика микофенолата мофетила должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания площадь пика примеси В умножается на 2,1.

*Допустимое содержание примесей:*

- примеси A, D, E, G, H, любая другая примесь – не более 0,1 %;

- примесь В – не более 0,2 %;

- примесь F – не более 0,5 %;

- суммарное содержание примесей – не более 0,7 %.

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

Остаточные органические растворители. В соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,4 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 43,35 мг микофенолата мофетила C23H31NO7.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.