**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Разагилина мезилат** |  | **ФС.2.1.0555** |
| **Разагилин** |  |  |
| **Rasagilini mesylas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C12H13N·CH4O3S | М.м. 267,34 |
| [161735-79-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*R*)-*N*-(Проп-2-ин-1-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-амина метансульфонат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % разагилина мезилата C12H13N·CH4O3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Очень легко или легкорастворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в 2-пропаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

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

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика разагилина на хроматограмме раствора стандартного образца разагилина мезилата (раздел «Количественное определение»).

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От +18 до +22 в пересчёте на безводное вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси**

***1. Энантиомерная чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Диэтиламин—2-пропанол—спирт 96 %—гексан 0,1:20:20:960.

*Растворитель.* Спирт 96 %—2-пропанол 20:60.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 80 мг субстанции в 2 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком до полного растворения.

*Раствор стандартного образца (S)-разагилина мезилата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца *S*-изомера разагилина мезилата [202464-89-9], растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца разагилина мезилата (*R*-изомер) и 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца *S*-изомера разагилина мезилата в 1 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком до полного растворения и фильтруют.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(4-метилбензоил)целлюлозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,2-кратное от времени удерживания пика *R*-изомера. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца (*S*)-разагилина мезилата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* *R*-изомер – 1 (около 6 мин); *S*-изомер – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками *R*-изомера и *S*-изомера должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца(*S*)-разагилина мезилата:

- *фактор асимметрии* *пика* (*As*) (*S*)-разагилинадолжен быть от 0,7 до 1,3;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика (*S*)-разагилинадолжно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику (*S*)-разагилина, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок;

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика (*S*)-разагилинадолжно быть не менее 10,0.

Содержание (*S*)-разагилинав субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2∙6}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙10},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика (*S*)-разагилина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика (*S*)-разагилина на хроматограмме раствора стандартного образца (*S*)-разагилина мезилата; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска стандартного образца (*S*)-разагилина мезилата, мг; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание (*S*)-разагилина мезилата в стандартном образце (*S*)-разагилина мезилата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- (*S*)-разагилин – не более 0,15 %.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 10 г натрия перхлората в 950 мл воды, выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч, доводят значение рН хлорной кислотой до 2,5. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 32 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 30 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца разагилина мезилата, 10 мг (точная навеска) 1-аминоиндана и 10 мг (точная навеска) индан-1-она, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика разагилина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Разагилин – 1 (около 6 мин); 1-аминоиндан – около 0,6; индан-1-он – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика разагилина должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (Rs)* между пиками 1-аминоиндана и разагилина должно быть не менее 3,0;

- *разрешение (Rs)* между пиками разагилина и индан-1-она должно быть не менее 3,0;

- *фактор асимметрии* *пика* (*As*) каждого из пиков должен быть от 0,7 до 1,3;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙2∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙25∙25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика 1-аминоиндана или индан-1-она или любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | − | площадь пика 1-аминоиндан**а** или индан-1-она или разагилина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | $$a\_{1}$$ | − | навеска субстанции; |
|  | $$a\_{0}$$ | − | навеска 1-аминоиндана или индан-1-она или стандартного образца разагилина мезилата, мг; |
|  | $$P$$ | − | содержание 1-аминоиндана в 1-аминоиндане или содержание индан-1-она в индан-1-оне или содержание разагилина мезилата стандартном образце разагилина мезилата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики с относительным временем удерживания менее 0,3 и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1Б). Для определения используют около 0,3 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 ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси. Другие примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца* *разагилина мезилата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 16 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца разагилина мезилата, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца разагилина мезилата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца разагилина мезилата:

- *фактор асимметрии* *пика* (*As*) разагилина должен быть от 0,7 до 1,3;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика разагилина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику разагилина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание разагилина мезилата C12H13N·CH4O3S в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P∙50∙100·0,5∙100}{S\_{0}·a\_{1}∙(100-W)·0,5·25∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика разагилина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика разагилина на хроматограмме раствора стандартного образца разагилина мезилата; |
|  | $$a\_{1}$$ | – | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска стандартного образца разагилина мезилата, мг; |
|  | $$P$$ | – | содержание разагилина мезилата в стандартном образце разагилина мезилата, %; |
|  | $$W$$ | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.