МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Финголимода гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Финголимод** |  |  |
| **Fingolimodi hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H33NO2·HCl | М.м. 343,93 |
| [162359-55-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВО

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

\*Проявляет полиморфизм.

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

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 финголимода гидрохлорида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах спирта 96 %, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 14,04 г натрия перхлората в 950 мл воды и доводят значение рН хлорной кислотой до 2,80, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

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

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

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

*Раствор для проверки разделительной способности* *хроматографической системы.* Растворяют 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца финголимода гидрохлорида в 25 мл воды, прибавляют 2 мл калия перманганата раствора 0,05 М и оставляют на 5 мин. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл фосфорной кислоты разведённой 10 %, оставляют на 15 мин, прибавляют 25 мл растворителя и выдерживают 15 мин. Раствор используют свежеприготовленным.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 3 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

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

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

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси с относительным временем удерживания около 0,8 и финголимода должно быть не менее 2,0.

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

|  |
| --- |
| $$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙10∙2,5∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙2,5∙25∙10∙100∙10},$$ |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика финголимода гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца финголимода гидрохлорида; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца финголимода гидрохлорида, мг;  |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | – | содержание финголимода гидрохлорида в фармакопейном стандартном образце финголимода гидрохлорида, %. |

*Допустимое содержание примесей*:

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей  – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,7 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 0,1 г (точная навеска) субстанции 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 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 (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* К 0,68 г калия дигидрофосфата прибавляют 5 мл тетрабутиламмония гидроксида раствор 40 % и 5 мл триэтиламина, растворяют в 800 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой до 2,5, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Буферный раствор—ацетонитрил 200:800.

*Растворитель.* Ацетонитрил—метанол 500:500.

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

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

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 более 2,0;

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙10∙1∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙1∙50∙10∙\left(100-W\right)} ,$$

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

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.