МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гозоглиптина малат** |  | **ФС** |
| **Гозоглиптин** |  |  |
| **Gosogliptini malas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 2-{4-[(3*S*,5*S*)-5-(3,3-Дифторпирролидин-1-карбонил)пирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил}пиримидина (2*R*)-2-гидроксибутандиоат (1:1) | |
|  | |
| C17H24F2N6O∙C4H6O5 | М.м. 500,5 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 103,0 % гозоглиптина малата C17H24F2N6O·C4H6O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

Содержит не менее 25,5 % и не более 28,5 % яблочной кислоты C4H6O5 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** От белого до белого со светло-коричневым оттенком цвета кристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, очень мало растворим в ацетонитриле.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика гозоглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца гозоглиптина малата (раздел «Родственные примеси»).

*2. Качественная реакция.* Растворяют 100 мг калия дихромата в 10 мл серной кислоты концентрированной. Осторожно нагревают 0,5 мл полученного раствора до появления белых паров, охлаждают, прибавляют 10 мг субстанции, снова нагревают до появления белых паров. При осторожном встряхивании на стенках пробирки должны образовываться отдельные капли.

**Удельное вращение.** От –27,5 до –26,0 ° в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,770 г калия дигидрофосфата и 1,405 г натрия перхлората, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца гозоглиптина малата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг стандартного образца гозоглиптина малата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца яблочной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 27 мг стандартного образца яблочной кислоты, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической* *системы.* В колбу помещают 5,0 мл раствора стандартного образца гозоглиптина малата, прибавляют 0,75 мл водорода пероксида и выдерживают при температуре 80 °C в течение 15 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октилсилильный,** деактивированный по отношению к основаниям, **для хроматографии**, 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Температура образца | 10 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 30 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 90 | 10 |
| 5–30 | 90 → 40 | 10 → 60 |
| 30–35 | 40 → 90 | 60 → 10 |
| 35–50 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца гозоглиптина малата, раствор стандартного образца яблочной кислоты и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гозоглиптин – 1 (около 15 мин), яблочная кислота – около 0,1.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками гозоглиптина и пиком с относительным временем удерживания 1,05 должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* гозоглиптина должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гозоглиптина должно быть не более 3,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гозоглиптина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,7 %.

Не учитывают пик яблочной кислоты и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

**Вода.** Не более 1,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1, в зольном остатке, полученном после 1,0 г субстанции, 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 титриметрии.

***1. Гозоглиптина малат***

Около 0,30 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 3 мл муравьиной кислоты и 22 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя стеклянный индикаторный электрод (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 25,025 мг гозоглиптина малата C17H24F2N6O∙C4H6O5.

***2. Яблочная кислота***

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл спирта 96 %, перемешивают в течение 30 мин и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя стеклянный индикаторный электрод и хлорсеребряный или каломельный электрод сравнения (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 6,705 мг яблочной кислоты∙C4H6O5.

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