**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вилдаглиптин** |  | **ФС** |
| **Вилдаглиптин** |  |  |
| **Vildagliptinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

(2*S*)-1-{2-[(3-Гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил



|  |  |
| --- | --- |
| C17H25N3O2 | М.м. 303,40 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % вилдаглиптина C17H25N3O2 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде и метаноле, умеренно растворим в ацетоне.

**Подлинность**

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

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

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 5 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY5, Y5, BY5 или B5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь 1 - не более 0,1 %;

– примесь 3 - не более 0,3 %;

– примесь 5 - не более 0,1 %;

– любая другая примесь - не более 0,1 %;

– сумма любых других примесей - не более 0,3 %;

– сумма примесей - не более 0,5 %.

***1. Примесь 1.*** Определение проводят методом ионообменной хроматографии (ОФС «Ионообменная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 2 л помещают 5,75 г метансульфоновой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор примеси 1.* Около 10 мг (точная навеска) примеси 1 помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл раствора примеси 1 и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, прибавляют 1,0 мл раствора примеси 1, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь 1: 3-амино-1-адамантанол, CAS 702-82-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, катионообменная смола слабая (протонированная форма); |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический;  |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 13 мин.  |

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

*Время удерживания соединений.* Примесь 1 – около 3 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 1 и вилдаглиптина должно быть не менее 0,8.

На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси 1 должно быть не более 10,0 % (6 определений).

Содержание примеси 1 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси 1 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси 1 на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска примеси 1, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси 1 в примеси 1, %. |

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,74 г дикалия гидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение pH до 6,50±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил 250:750.

*Растворитель.* Фосфорная кислота концентрированная—ацетонитрил—вода 1:50:950.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца вилдаглиптина (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл около 40 мг (точная навеска) стандартного образца вилдаглиптина помещают, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца вилдаглиптина (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца вилдаглиптина (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают по 1 мг примеси 2, примеси 3, примеси 4 и примеси 5, растворяют в растворе стандартного образца вилдаглиптина (А) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца вилдаглиптина (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 2: 2-(3-гидрокси-1-адамантил)-1-имино-гексагидропирроло[1,2-*а*]пиразин-4-он, CAS 1789703-37-2.

Примесь 3: 1-{2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбоксамид, CAS 565453-39-6.

Примесь 4: 2-(3-гидрокси-1-адамантил)-гексагидропирроло[1,2-*а*]пиразин-1,4-дион, CAS 1789703-36-1.

Примесь 5: (2*S*)-1-(2-{[2-((2*S*)-2-цианопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]-(3-гидрокси-1-адамантил)амино}ацетил)пирролидин-2-карбонитрил; CAS 1036959-23-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 32 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 − 10 | 95 → 34 | 5 → 66 |
| 10 − 12,5 | 34 | 66 |
| 12,5 − 12,6 | 34 → 95 | 66 → 5 |
| 12,6 − 15 | 95 | 5 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор стандартного образца вилдаглиптина (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Вилдаглиптин – 1; примесь 2 – около 0,7; примесь 3 – около 0,75; примесь 4 – около 1,14; примесь 5 – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками вилдаглиптина и примеси 4 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (Б) *относительное стандартное отклонение* площади пика вилдаглиптина должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 2 – 0,6; примесь 3 – 0,9; примесь с относительным временем удерживания около 0,83 – 0,5; примесь 4 – 0,7; примесь 5 – 0,6.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙100}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца вилдаглиптина, мг; |
|  | *P* | – | содержание вилдаглиптина в стандартном образце вилдаглиптина, %. |

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—метанол—этанол—гексан 1:50:50:900.

*Растворитель.* Гексан—этанол 50:50.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл этанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор стандартного образца вилдаглиптина.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца вилдаглиптина помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г стандартного образца вилдаглиптина и 1 мг примеси 6, растворяют в 5 мл этанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца вилдаглиптина и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 6: (2*R*)-1-{2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил, CAS 1036959-27-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин.  |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Вилдаглиптин – 1; примесь 6 – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси 6 и вилдаглиптина должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина *относительное стандартное отклонение* площади пика вилдаглиптина должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание примеси 6 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙10∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙20}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси 6 на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца вилдаглиптина, мг; |
|  | *P* | – | содержание вилдаглиптина в стандартном образце вилдаглиптина, %. |

*Допустимое содержание примеси:*

– примесь 6 - не более 0,5 %.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (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 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 5 мкл. |

Хроматографируютраствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца вилдаглиптина (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками вилдаглиптина и примеси 4 должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (А):

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* вилдаглиптина должен быть от 0,8 до 1,5;

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

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

Содержание вилдаглиптина C17H25N3O2 в субстанции в процентах в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (*X*) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (А); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца вилдаглиптина, мг; |
|  | *P* | – | содержание вилдаглиптина в стандартном образце вилдаглиптина, %; |
|  | *W* | – | содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.