МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вилдаглиптин, таблетки** |  | **ФС** |
| **Вилдаглиптин, таблетки** |  |  |
| **Vildagliptini tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат вилдаглиптин, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества вилдаглиптина C17H25N3O2.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. 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»).

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля 60.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,2 г вилдаглиптина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл воды и перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора ацетонитрилом до метки, перемешивают в течение 30 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца вилдаглиптина.* Помещают 20 мг стандартного образца вилдаглиптина в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в смеси вода—ацетонитрил 5:95 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (20 мкг) и раствора стандартного образца вилдаглиптина (20 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе в течение 30 мин, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, помещают в камеру, насыщенную парами йода, выдерживают в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, окраске и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

*Раствор дикалия гидрофосфата.* Растворяют 1,5 г дикалия гидрофосфата в 10 мл воды и фильтруют.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,3 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН до 6,50±0,05 раствором дикалия гидрофосфата, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор—вода 15:15:400:600.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—буферный раствор—ацетонитрил 150:400:450.

*Растворитель.* Ацетонитрил—хлористоводородной кислоты раствор 0,02 М 100:900.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г вилдаглиптина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл растворителя, перемешивают в течение 45 мин, доводят объём растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца вилдаглиптина (А).* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца вилдаглиптина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Помещают по 1 мг примеси 2, примеси 3, примеси 4 в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. Помещают 1,0 мл полученного раствора и 10 мг стандартного образца вилдаглиптина в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Помещают 1,0 мл раствора стандартного образца вилдаглиптина (Б) в мерную колбу вместимостью 10 мл 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: (2*S*)-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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 1 | 100 | 0 |
| 1 – 3 | 100 → 90 | 0 → 10 |
| 3 – 8 | 90 → 30 | 10 → 70 |
| 8 – 8,1  | 30 → 100 | 70 → 0 |
| 8,1 – 11  | 100 | 0 |

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 (около 5,4 мин); примесь 2 – около 0,61; примесь 3 – около 0,75; примесь 4 – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *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 2 и примеси 3 должно быть не менее 2,5.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь 2 – 0,57; примесь 3 – 0,81; примесь 4 – 0,68.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (Б); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца вилдаглиптина, мг; |
|  | *P* | − | содержание вилдаглиптина в стандартном образце вилдаглиптина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество вилдаглиптина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 3 – не более 2,0 %;

- примесь 4 – не более 0,5 %;

- примесь 2 – не более 0,3 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 2,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируютраствор стандартного образца вилдаглиптина (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (А):

*- фактор асимметрии пика (AS)* вилдаглиптина должен быть не более 1,8;

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

Содержание вилдаглиптина C17H25N3O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G·4}{S\_{0}∙a\_{1}·L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (А); |
|  | *a*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца вилдаглиптина, мг; |
|  | *P* | − | содержание вилдаглиптина в стандартном образце вилдаглиптина, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество вилдаглиптина в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».