**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дапаглифлозина пропандиол моногидрат** |  | **ФС** |
| **Дапаглифлозин** |  |  |
| **Dapagliflozinum propanediolum monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{4-хлор-3-[(4-этоксифенил)метил]фенил}-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-3,4,5-триола (2*S*)-пропан-1,2-диола моногидрат (1:1:1)



|  |  |
| --- | --- |
| C21H25ClO6·С3Н8О2·Н2О | М.м. 503,0 |

Cодержит не менее 79,5 % и не более 83,0 % дапаглифлозина C21H25ClO6.

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в метаноле, очень мало растворим в воде, практически нерастворим в гептане.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, записанный методом нарушенного полного внутреннего отражения, в области от 4000 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца дапаглифлозина пропандиола моногидрата.

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

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Трифторуксусная кислота—вода 1:2000.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Трифторуксусная кислота—ацетонитрил 1:2000.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца дапаглифлозина* *пропандиола моногидрата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца дапаглифлозина пропандиола моногидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8 мг примеси 1, прибавляют 80 мл ацетонитрила, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца дапаглифлозина пропандиола моногидрата до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца дапаглифлозина пропандиола моногидрата и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Примечание

Примесь 1: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{4-бром-3-[(4-этоксифенил)метил]фенил}-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-3,4,5-триол, CAS 1807632-95-6.

Примесь 2: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{4-хлор-3-[(3,4-диэтоксифенил)метил]фенил}-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-3,4,5-триол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 85 | 15 |
| 2 – 36 | 85 → 10 | 15 → 90 |
| 36 – 39 | 10 | 90 |
| 39 – 40 | 10→ 85 | 90→ 15 |
| 40 – 45 | 85 | 15 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дапаглифлозин – 1 (около 17 мин); примесь 1 – около 1,02; примесь 2 – около 1,24.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодностихроматографической системы:

− *разрешение (RS)* между пиками дапаглифлозина и примеси 1 должно быть не менее 2,0;

− *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* дапаглифлозина должен быть от 0,8 до 1,5.

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

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования:

– примесь 2 - не более 0,15 %;

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

– сумма примесей - не более 0,3 %.

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

**Ацетамид.** Не более 0,01 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в колбу с герметичной пробкой вместимостью не менее 5 мл, прибавляют 2,0 мл метанола, перемешивают до полного растворения и герметично закрывают.

*Стандартный раствор.* Около 15 мг (точная навеска) ацетамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 20 мл метанола, перемешивают до полного растворения и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 15 м × 0,32 мм, покрытая слоем полиэтиленгликоля, 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий; |
| Скорость потока | 4,0 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температурная программа |  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0 – 11 – 88 – 10 | 6060 → 200200 |
|  | Инжектор | – | 200 |
|  | Детектор | – | 240 |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Время удерживания соединений.* Ацетамид – около 5,94 мин; метанол – около 0,98 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетамида должно быть не более 10,0 % (6 определений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙10000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ацетамида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ацетамида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V1* | – | объем испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска ацетамида, мг; |
|  | *P* | – | содержание ацетамида в ацетамиде, %. |

**Пропиленгликоль.** От 14,0 до 16,5 %. Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор внутреннего стандарта*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,5 мл этиленгликоля, растворяют в диметилацетамиде и доводят объём раствора диметилацетамидом до метки.

*Испытуемый раствор.* Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с герметичной пробкой вместимостью не менее 10 мл, прибавляют 5,0 мл раствора внутреннего стандарта, перемешивают до полного растворения и герметично закрывают.

*Стандартный раствор.* Около 75 мг (точная навеска) пропиленгликоля помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 15 м × 0,32 мм, покрытая слоем полиэтиленгликоля, 0,5 мкм; |
| Детектор | пламенно-ионизационный; |
| Газ-носитель | гелий; |
| Скорость потока | 3,5 мл/мин; |
| Объём пробы | 1 мкл; |
| Температурная программа |  | Время, мин | Температура, °C |
| Колонка | 0 – 22 – 4,254,25 – 8,25 | 150150 → 240240 |
|  | Инжектор | – | 240 |
|  | Детектор | – | 240 |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Время удерживания соединений.* Пропиленгликоль – около 1,08 мин; диметилацетамид – около 0,81 мин; этиленгликоль – около 1,21 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

− *разрешение (RS)* между пиками пропиленгликоля и этиленгликоля должно быть не менее 1,5;

− *относительное стандартное отклонение* отношения площади пика пропиленгликоля к площади пика этиленгликоля должно быть не более 3,0 % (6 определений).

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

$$X=\frac{B\_{1}∙a\_{0}∙V\_{1}∙P}{B\_{0}∙a\_{1}∙25}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *B*1 | – | отношение площади пика пропиленгликоля к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *B*0 | – | отношение площади пика пропиленгликоля к площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V1* | – | объем испытуемого раствора, мл; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска пропиленгликоля, мг; |
|  | *P* | – | содержание пропиленгликоля в пропиленгликоле, %. |

**Вода.** От 3,2 до 4,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 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» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца дапаглифлозина пропандиола моногидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дапаглифлозина пропандиола моногидрата:

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

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

Содержание дапаглифлозина C21H25ClO6 в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

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

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

**Хранение.** Особые указания отсутствуют.