**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ситаглиптина фосфат, таблетки** |  | **ФС** |
| **Ситаглиптин, таблетки** |  |  |
| **Sitagliptini phosphatis tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ситаглиптина фосфат, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит ситаглиптина фосфат моногидрат в количестве эквивалентном не менее 95 % и не более 105 % от заявленного количества ситаглиптина C16H15F6N5O.

**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 ситаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата (раздел «Количественное определение»).

*2.* *Спектрофотометрия.* Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с помощью диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика ситаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата (раздел «Количественное определение»).

**Распадаемость.** Не более 5 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,00±0,05 фосфорной кислотой концентрированной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 150:850.

*Растворитель.* Ацетонитрил—фосфорная кислота разведенная 0,1 % 5:95.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,25 г ситаглиптина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл растворителя, встряхивают на орбитальном шейкере при 300 об/мин в течение 1 ч и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого 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.* Помещают 1 мг стеарилфумарата натрия, 10 мг стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата во флакон, прибавляют 1 мл воды, герметично закрывают, термостатируют при 80 °С в течение 30 ч. Содержимое флакона разбавляют растворителем до 100 мл, перемешивают в течение 1 ч и центрифугируют.

Примечание

Примесь 1: 2-({(2*R*)-4-оксо-4-[3-(трифторметил)-6,8-дигидро-5*Н*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-7-ил]-1-(2,4,5-трифторфенил)бут-2-ил}амино)бутандиовая кислота, CAS 2088771-60-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель нитрильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика ситаглиптина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ситаглиптин – 1 (около 5,5 мин); примесь 1 – около 1,2.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать двукратную площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика ситаглиптина на хроматограмме растворасравнения (менее 0,1 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, перемешивают на орбитальном шейкере в течение 1 ч при 300 об/мин и доводят объём суспензии растворителем до метки. При необходимости полученную суспензию дополнительно разводят растворителем до концентрации ситаглиптина около 0,08 мг/мл и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата и испытуемый раствор.

Содержание ситаглиптина C16H15F6N5O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙F∙407,31}{S\_{0}∙L∙250∙505,31}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙407,31}{S\_{0}∙L∙2,5∙505,31},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика ситаглиптина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание ситаглиптина фосфата в стандартном образце ситаглиптина фосфата моногидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ситаглиптина в одной таблетке, мг; |
|  | *407,31* | **–** | молекулярная масса ситаглиптина; |
|  | *505,31* | **–** | молекулярная масса ситаглиптина фосфата. |

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

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

*Раствор стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата*. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 26 мг (точная навеска) стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время хроматографирования |  | 2-кратное от времени удерживания пика ситаглиптина. |

Хроматографируют раствор стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата:

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* ситаглиптина должен быть не более 2,0;

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

Содержание ситаглиптина C16H15F6N5O в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙250∙25∙407,31}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2∙250∙505,31}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙12,5∙407,31}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙505,31},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика ситаглиптина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ситаглиптина фосфата в стандартном образце ситаглиптина фосфата моногидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество ситаглиптина в одной таблетке, мг; |
|  | *407,31* | **–** | молекулярная масса ситаглиптина; |
|  | *505,31* | **–** | молекулярная масса ситаглиптина фосфата. |

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