

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Вилдаглиптин

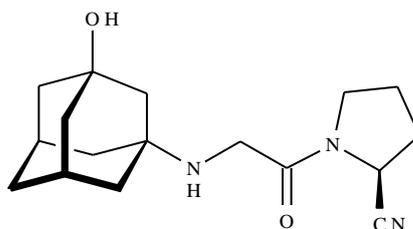
ФС.2.1.0222.22

Вилдаглиптин

Vildagliptinum

Вводится впервые

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



$C_{17}H_{25}N_3O_2$

М.м. 303,40

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % вилдаглиптина $C_{17}H_{25}N_3O_2$ 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 cm^{-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* (R_S) 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100}$$

где S_1 – площадь пика примеси 1 на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика примеси 1 на хроматограмме стандартного раствора;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_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 рН до $6,50 \pm 0,05$ 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-*a*]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-*a*]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 способности хроматографической 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 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 (R_s)* 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 (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100}$$

где *S*₁ – площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора;

*S*₀ – площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (Б);

*a*₁ – навеска субстанции, мг;

*a*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 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 (R_S)* 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 10 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 20 \cdot 10} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 20}$$

где S₁ – площадь пика примеси 6 на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика вилдаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина;

a_1 – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца вилдаглиптина, мг;

P – содержание вилдаглиптина в стандартном образце вилдаглиптина, %.

Допустимое содержание примеси:

– примесь б - 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.

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

Пригодность хроматографической системы

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

На хроматограмме раствора стандартного образца вилдаглиптина (А):

- *фактор асимметрии пика* (A_S) 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 $C_{17}H_{25}N_3O_2$ в субстанции в процентах в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 50 \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot (100 - W)} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)}$$

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 субстанции, мг;

a_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.