**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ситаглиптина фосфат моногидрат** |  | **ФС.2.1.0571** |
| **Ситаглиптин** |  |  |
| **Sitagliptini phosphas monohydricus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C16H15F6N5O·H3PO4·H2O | М.м. 523,32 |
| [654671-77-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(3*R*)-3-Амино-1-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-она фосфат (1:1) моногидрат.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % ситаглиптина фосфата C16H15F6N5O·H3PO4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Растворим в воде, мало растворим в метаноле, очень мало растворим в этаноле.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. 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»).

*3. Качественная реакция.* Раствор 0,2 г субстанции в 5,0 мл воды должен давать характерную реакцию А на фосфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода для хроматографии—диэтиламин—гептан—этанол 1:1:400:600.

*Растворитель.* Вода—метанол 1:9.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 80 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*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.* Растворяют 8 мг фармакопейного стандартного образца ситаглиптина, содержащего примесь А, в 1,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А:(3*S*)-3-амино-1-[3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4] триазоло[4,3-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он [823817-55-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 268 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,6-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 15 мин); примесь А – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси A используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу ситаглиптина, содержащего примесь А.

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

*Допустимое содержание примесей*. Площадь пика примеси А не должна превышать пятикратную площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

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

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 2,0 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 разведённая 0,1 % 5:95.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*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.* К 1 мг стеарилфумарата натрия и 10 мг субстанции прибавляют 1 мл воды, герметично закрывают, термостатируют при 80 °С в течение 30 ч. Содержимое разбавляют растворителем до 100 мл, перемешивают в течение 1 ч, центрифугируют и используют прозрачный супернатант.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель цианосилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 5,5-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); фумаратный аддукт ситаглиптина – около 1,2.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади пика ситаглиптина на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 3,3 % до 3,7 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,3 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**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.

*Раствор стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 25 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 *относительное стандартное отклонение* площади пика ситаглиптина должно быть не более 0,73 % (6 определений).

Содержание ситаглиптина фосфата C16H15F6N5O·H3PO4 в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика ситаглиптина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ситаглиптина на хроматограмме раствора стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата; |
|  | *а*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ситаглиптина фосфата моногидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ситаглиптина фосфата в стандартном образце ситаглиптина фосфата моногидрата, %; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %. |

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.

\*Приводится для информации.