**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Репаглинид ФС**

**Репаглинид**

**Repaglinidum Вводится впервые**

4-(2-{[(1*S*)-3-Метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутил]амино}-2-оксоэтил)-2-этоксибензойная кислота



|  |  |
| --- | --- |
| C27H36N2O4 | М.м. 452,6 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % репаглинида C27H36N2O4 в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле и метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца репаглинида.

**Удельное вращение.** От +6,3 до +7,7 в пересчёте на сухое вещество (5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

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

1. ***Энантиомерная чистота.***

*Буферный раствор.* Растворяют 1,0 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 4,70±0,05 фосфорной кислотой разведенной 10 % или натрия гидроксида раствором 8,5 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е (А).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси Е репаглинида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси Е (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и 10,0 мл раствора стандартного образца примеси Е (А) и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание.

Примесь Е: 4-(2-{[(1*R*)-3-Метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутил]амино}-2-оксоэтил)-2-этоксибензойная кислота, CAS 147852-26-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10,0 × 0,4 см, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 4 | 80 → 60 | 20 → 40 |
| 4 – 6 | 60 | 40 |
| 6 – 10 | 60 → 80 | 40 → 20 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси Е (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Репаглинид – около 3,3 мин; примесь Е – около 5 мин.

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

Содержание примеси Е в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примеси Е на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика примеси Е на хроматограмме раствора стандартного образца примеси Е (Б); |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца примеси Е репаглинида, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание примеси Е в стандартном образце примеси Е репаглинида, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

* примесь Е – не более 0,2 %.

1. ***Другие примеси.***

*Буферный раствор.* Растворяют 4,0 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,2±0,05 фосфорной кислотой разведенной 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 75 мг субстанции, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца репаглинида для проверки пригодности хроматографической системы растворяют в 2,0 мл ацетонитрила, используя ультразвуковую баню.

Примечание.

Примесь А: 4-(Карбоксиметил)-2-этоксибензойная кислота, CAS 220438-80-2;

примесь В: [3-Этокси-4-(этоксикарбонил)фенил]уксусная кислота, CAS 99469-99-5;

примесь С: (1*S*)-3-Метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутан-1-амин, CAS 147769-93-5;

примесь D: Этил[4-(2-{[(1*S*)-3-Метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутил]амино}-2-оксоэтил)-2-этоксибензоат], CAS 147770-06-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15,0 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 240 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 20 | 50 → 7 | 50 → 93 |
| 20 – 30 | 7 | 93 |
| 30 – 35 | 7 → 50 | 93 → 50 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Репаглинид – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,1; примесь В – около 0,3; примесь С – около 0,7; примесь D – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками примеси B и примеси C должно быть не менее 5,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика репаглинида должно быть не более 3,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки* (*N*), рассчитанная по пику репаглинида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,6; примесь В – 0,7, примесь С – 3,1.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A, B, С и D, не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, 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 титриметрии.

Около 0,32 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл метанола, прибавляют 60 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 45,26 мг репаглинида C27H36N2O4.

**Хранение.** В сухом, защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.