**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Репаглинид, таблетки ФС**

**Репаглинид, таблетки**

**Repaglinidum, tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат репаглинид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества репаглинида C27H36N2O4.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

1. *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Пластинка. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Растворитель.* Метанол—метиленхлорид 50:50.

*Подвижная фаза (ПФ*). Метанол—метиленхлорид—толуол 20:40:40.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 10 мг репаглинида, доводят объём раствора растворителем до метки, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и центрифугируют при 2000 об/мин в течение 3 мин.

Раствор стандартного образца *репаглинида*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца репаглинида, растворяют в растворителе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора стандартного образца репаглинида (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида.

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

*3. Спектрофотометрия*(ОФС«Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученный с использованием диодно-матричного детектора, должен соответствовать спектру поглощения пика репаглинида на хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество репаглинида, перешедшего в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС«Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Буферный раствор pH 5,0; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Буферный раствор pH 5,0.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 10,2 г лимонной кислоты и 18,16 гдинатрия гидрофосфат дигидрата, растворяют в воде, доводят значение рН лимонной кислоты раствором 1 М или натрия гидроксида раствором 1 М до 5,00±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 2,3.* Растворяют 1,5 г натрия дигидрофосфата безводного в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,30±0,05, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор pH 2,3—ацетонитрил 110:400:490.

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации репаглинида около 0,55 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца репаглинида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 22 мг (точная навеска) стандартного образца репаглинида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 25 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 10 мкм; |
| Температура колонки |  | 40 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 244 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 10 мин.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца репаглинида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида:

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

 **–** *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) репаглинида должен быть не более 2,0;

**–** *относительное стандартное отклонение* площади пика репаглинида должно быть не более 2 % (6 определений).

Количество репаглинида, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика репаглинида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика репаглинида на хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца репаглинида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание репаглинида в стандартном образце репаглинида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество репаглинида в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) репаглинида C27H36N2O4.

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

*Буферный раствор pH 4,0.* Растворяют 2,0 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой разведенной 10 % до 4,00±0,01, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор pH 2,5.* Растворяют 2,0 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой разведенной 10 % до 2,50±0,02, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель.* Буферный раствор pH 4,0—метанол 300:700.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор pH 2,5—метанол 300:700*.*

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 2 мг репаглинида, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца репаглинида (А).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца репаглинида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца репаглинида (Б).* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца репаглинида (А) 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 пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8 мг стандартного образца примеси С ((1*S*)-3-Метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутан-1-амин, CAS 147769-93-5), растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца репаглинида (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца репаглинида (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 60 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл;  |
| Время хроматографирования | 15 мин.  |
|  |  |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца репаглинида (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Репаглинид – 1 (около 5 мин); примесь С – около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками примеси С и репаглинида должно быть не менее 7,0;

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) репаглинида должен быть от 0,8 до 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида (Б):

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

– *относительное стандартное отклонение* площади пика репаглинида должно быть не более 10 % (6 определений).

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

*Допустимое содержание примесей*. Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика репаглинида на хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида (Б); |
|  | *а1* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *а0* | – | навеска стандартного образца репаглинида, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество репаглинида в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | – | содержание репаглинида в стандартном образце репаглинида, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,5 % для каждой примеси;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 6,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1).

Около 2,0 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток сушат при температуре 105 °С в течение 3 ч.

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

*Испытуемый раствор*. Одну измельчённую таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, прибавляют 3 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации репаглинида около 0,1 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца репаглинида и испытуемый раствор.

Содержание репаглинида в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:

;

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика репаглинида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика репаглинида на хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца репаглинида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание репаглинида в стандартном образце репаглинида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество репаглинида в одной таблетке, мг. |

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг репаглинида, прибавляют 75 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца репаглинида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца репаглинида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 245 нм. |

Хроматографируют раствор стандартного образца репаглинида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца репаглинида:

– *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) репаглинида должен быть от 0,8 до 2,0;

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

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

Содержание репаглинида C27H36N2O4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



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

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