**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ребамипид** |  | **ФС** |
| **Ребамипид** |  |  |
| **Rebamipidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| (2*RS*)-3-(2-Оксо-1*Н*-хинолин-4-ил)-2-[(4-хлорбензоил)амино]пропановая кислота | |
|  | |
| C19H15ClN2O4 | М.м. 370,79 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ребамипида C19H15ClN2O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Растворим в диметилформамиде, очень мало растворим или практически нерастворим в метаноле и спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1.**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 ребамипида.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,0007 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 220 нм до 350 нм должен соответствовать спектру аналогичного раствора стандартного образца ребамипида.

**Родственные примеси**

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

***Примесь 1.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,075 г калия дигидрофосфата и 0,541 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в воде, доводят значение рН до 6,2±0,1 натрия гидроксида раствором 1 М или фосфорной кислотой разведённой 10 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 50 мл калия дигидрофосфата раствора 0,2 М и5,7 мл натрия гидроксида раствора 0,2 М, доводят значение рН до 6,0±0,1 натрия гидроксида раствором 1 М или фосфорной кислотой разведённой 10 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор А 170:830.

*Растворитель.* Метанол—буферный раствор Б—вода 30:35:35.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, прибавляют 80 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры 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 20 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 3,0 мг примеси 1, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора испытуемым раствором до метки.

Примечание

Примесь 1: (2*RS*)-3-(2-оксо-1*Н*-хинолин-4-ил)-2-[(3-хлорбензоил)амино]пропановая кислота, CAS 90098-05-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, 120 Å, содержание углерода 20 %; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 222 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 45 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ребамипид – 1 (около 30 мин); примесь 1 – около 0,95.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ребамипида должно быть не менее 10;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ребамипида должно быть не более 5,0 % (6 введений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* *(RS)* между пиками примеси 1 и ребамипида должно быть не менее 1,0;

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* ребамипида должен быть не более 3,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси 1 не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %).

***Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Примесь 1» со следующими изменениями*.*

*Раствор натрия декансульфоната.* Растворяют 2,44 г натрия декансульфоната в 1 л воды.

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфорная кислота концентрированная—раствор натрия декансульфоната—метанол 5:500:500.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг 4-хлорбензойной кислоты, прибавляют 30 мл метанола, встряхивают до полного растворения и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 5,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь 2: (2*RS*)-3-(2-оксо-1*Н*-хинолин-4-ил)-2-[(2-хлорбензоил)амино]пропановая кислота, CAS 90098-06-9.

Примесь 3: (2*RS*)-2-амино-3-(2-оксо-1*Н*-хинолин-4-ил)пропановая кислота, CAS 5162-90-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 232 нм; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика ребамипида. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Ребамипид – 1 (около 16 мин); примесь 2 – около 0,5; примесь 3 – около 0,7; 4-хлорбензойная кислота – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* *(RS)* между пиками ребамипида и 4-хлорбензойной кислоты должно быть не менее 5,0;

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* ребамипида должен быть не более 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения *относительное стандартное отклонение* площади пика ребамипида должно быть не более 5,0 % (6 введений).

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси 2 умножается на 1,4.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей 2 и 3 не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- 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 четырёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика ребамипида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,04 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 3,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более0,028 %.

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,5 г субстанции в 40 мл диметилформамида, прибавляют 6 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, доводят объем раствора до 50 мл водой, перемешивают, прибавляют 1,0 мл серебра нитрата раствора 0,1 М, перемешивают и выдерживают в тёмном месте в течение 5 мин.

*Стандартный раствор*. К 0,4 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М прибавляют 40 мл диметилформамида и 6 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %, доводят объем раствора до 50 мл водой, перемешивают, прибавляют 1,0 мл серебра нитрата раствора 0,1 М, перемешивают и выдерживают в тёмном месте в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию стандартного раствора.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 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 0,6 г (точная навеска) предварительно высушенной субстанции растворяют в 60 мл диметилформамида и титруют 0,1 Мраствором калия гидроксида до перехода окраски в фиолетовую (индикатор – фенолфталеина раствор 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора калия гидроксида соответствует 37,08 мг ребамипида C19H15ClN2O4.

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