**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ребамипид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Ребамипид, таблетки** |  |  |
| **Rebamipidi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ребамипид, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества ребамипида C19H15ClN2O4.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм».

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Раствор натрия декансульфоната.* Растворяют 2,44 г натрия декансульфоната в 1000 мл воды.

*Буферный раствор.* 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).* Фосфорная кислота концентрированная—раствор натрия декансульфоната—метанол 5:500:500.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг ребамипида, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 170 мл растворителя, перемешивают в течение 5 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 25 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют.

*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 разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг 4-хлорбензойной кислоты, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 10 мг стандартного образца ребамипида, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 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*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм, 120 Å, содержание углерода 20 %; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 232 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика ребамипида.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор 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 1,3.

*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 разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками ребамипида и 4-хлорбензойной кислоты должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *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 0,05 %).

Однородность дозирования. В соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

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 25 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ребамипида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца ребамипида, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ребамипида и испытуемый раствор.

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

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ребамипида должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание ребамипида C19H15ClN2O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙200∙25∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙50∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

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

Хранение. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».