**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Репаглинид** |  | **ФС.2.1.0558** |
| **Репаглинид** |  |  |
| **Repaglinidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C27H36N2O4 | М.м. 452,59 |
| [135062-02-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

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

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 фармакопейного стандартного образца репаглинида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец репаглинида растворяют по отдельности в этаноле, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

ИСПЫТАНИЯ

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

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

***1. Энантиомерная чистота***

Растворы готовят в посуде из тёмного стекла.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 4,70 фосфорной кислотой разведённой 10 % или натрия гидроксида раствором 8,5 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10,0 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мг фармакопейного стандартного образца примеси Е репаглинида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси Е 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 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 [147852-26-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, 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 |

Примечание – Приводят колонку в состояние равновесия, медленно повышая скорость потока от 0,2 мл/мин до 0,5 мл/мин, сохраняя её в течение 5 мин. Перед анализом колонку промывают водой при скорости 0,1 мл/мин в течение 1 ч, затем ПФ при исходных условиях в течение не менее 1 ч.

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

*Относительное время удерживания соединений.* Репаглинид – 1 (около 3,3 мин); примесь Е – около 1,5.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси Е используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора  площадь пика примеси Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

***2. Другие примеси***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 4,0 г калия дигидрофосфата в воде, доводят значение рН до 3,2 фосфорной кислотой разведённой 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 30 мг (точная навеска) 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 ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного 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 [220438-80-2].

Примесь В: [3-этокси-4-(этоксикарбонил)фенил]уксусная кислота [99469-99-5].

Примесь С: (1*S*)-3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутан-1-амин [147769-93-5].

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель алкилированный для хроматографии, для использования с подвижными фазами с высоким содержанием воды, 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 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Репаглинид – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,2; примесь В – около 0,3; примесь С – около 0,4; 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 введений).

*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:

- площадь пика каждой из примесей A, B, С и D, не должна 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 %);

- сумма площадей пиков примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

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 1 г (точная навеска) субстанции, высушивают при 105  оС до постоянной массы.

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

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,32 г (точная навеска) субстанции 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 плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.