**Глимепирид ФС**

**Глимепирид**

**Glimepiridum Вводится впервые**

4-Метил-N-{2-[4-({[(1r,4r)-4-метилциклогексил]карбамоил}сульфамоил)фенил] этил}- 2-оксо-3-этил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксамид



|  |  |
| --- | --- |
| C24H34N4O5 S | М.м. 490,6 |

Cодержит не менее 97,0 % и не более 102,0 % глимепирида в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

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

**Растворимость**. Растворим в диметилформамиде, мало растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в метаноле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

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

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы глимепирида хранят при температуре не выше 120С и не более 15ч.

1. *Примесь А.*

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота ледяная—изоропанол—гептан 1:100:899.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 5 мл метиленхлориде и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,8 мл испытуемогораствора, доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца.* В мерную колбу вместимостью 4 мл помещают около 2,0 мг стандартного образца глимерида для идентификации примеси А, прибавляют 1 мл метиленхлоридара и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3 мм силикагель октадецилсилил силикагель для хроматографии (С18), 5,0 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | не менее, чем в 1,5 раза превышать кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствора стандартного образца, раствор сравнения.

*Относительное время удерживания соединений.* Глимепирид(около 14 мин); примесь А – 0,9.

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

- относительное стандартное отклонение площади пика глимепирида не должно превышать 5,0 % (6 определений);

- эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику глимепирида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

- фактор асимметрии пика глимепирида должен быть не более 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8%);

*2. Другие примеси.*

*Буферный раствор рН 2,5.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,5г натрия дигидрофосфата, прибавляют 300 мл воды, перемешивают, доводят объем раствора водой, доводят рН раствора до 2,5±0,1 фосфорной кислотой концентрированной.

*Подвижная фаза (ПФ)***.** Буферный раствор рН 2,5—ацетонитрил 50:50.

*Расторитель.* Вода— ацетонитрил 1: 4.

*Испытуемый раствор.* Около 20 мг (точная навеска) субстанции растворяют в растворителе и доводят объём этим же растворителем до 100,0 мл.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемогораствора, прибавляют растворитель и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, прибавляют растворитель и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона, содержащий стандартный образец глимепирида для идентификации пиков, содержащего примеси В, С, D растворяют в 2 мл испытуемого раствора.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм силикагель октадецилсилил силикагель для хроматографии (С18), 4,0 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5 -кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков используют раствор для проверки пригодности хроматографической системы*.*

*Относительное время удерживания соединений.* Глимепирид(около 17 мин); примесь B – 0,2; примесь С – 0,3; примесь D – 1,1.

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

- разрешение между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 4,0.

- относительное стандартное отклонение площади пика глимепирида не должно превышать 2,0 % (6 определений);

- эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику глимепирида, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

- фактор асимметрии пика глимепирида должен быть не более 2,0.

На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В должна не более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4%);

- площади пиков примеси D должны не более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси, кроме примесей В и D, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %),

- суммарная площадь пиков всех примесей (кроме примеси В) не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%);

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) субстанции

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

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

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

*Раствор стандартного образца.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца глимепирида растворяют в растворителе и доводят объём этим же растворителем до 100,0 мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца.

Содержание глимепирид C24H34N4O5S в субстанции в процентах () в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика глимепирида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика глимепирида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца глимепирида, мг; |
|  | *W* | – | содержание воды и органических растворителей в субстанции, %; |
|  | Р | – | содержание глимепирида в стандартном образце глимепирида,%. |

Хранение. В защищённом от света месте.