**Глимепирид, таблетки ФС**

**Глимепирид, таблетки**

**Glimepiridum tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат глимепирид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества глимепирида C24H34N4O5S.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должен соответствовать времени удерживания пика на хроматограмме раствора стандартного образца глимепирида (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца в области от 205 до 400 нм должны иметь максимумы поглощения при одной и той же длине волны. В качестве раствора сравнения используют этанол.

Растворение. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество глимепирида, перешедшего в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Буферные растворы используют свежеприготовленными.

Условия испытания

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Буферный раствор рН 7,8; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин; |
| Температура: | 37,0 ± 0,5 °С; |

*Растворитель* А:Ацетонитрил – вода 9:1

*Растворитель* Б:Вода – метанол 1:1

*Буферный раствор рН 7,8.* В мерную колбу вместимостью 1л помещают 0,58 г калия дигидрофосфата и 8,86 г динатрия гидрофосфата безводного помещают, растворяют и доводят объем раствора водой до метки, рН полученного раствора доводят до 7,8±0,1 раствором фосфорной кислотой 10% или натрия гидроксида раствором 1М.

*Буферный раствор рН 2,4.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,5г натрия фосфата однозамещенного растворяют в воде, доводят до метки, рН полученного до 2,4±0,1 раствором фосфорной кислотой 10%.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор рН 2,4 – ацетонитрил 50:50

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через заданное время отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца глимепирида*. Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образца глимепирида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителем Б и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл переносят 4 мл полученного раствора, и доводят объём раствора до метки средой растворения. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 15 мл полученного раствора, и доводят объём раствора до метки растворителем А.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5×0, 40 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18) 5мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объем пробыВремя хроматографирования | 50мкл. 9 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца глимепирида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора стандартного образца глимепирида:

- *фактор асимметрии* *(As)* пика глимепирида не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика глимепирида должно быть не более 2 %;

- *эффективность хроматографической колонки* *(N),* рассчитанная по пику глимепирида, не менее 2000 теоретических тарелок.

Количество глимепирида, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца глимепирида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание глимепирида в стандартном образце глимепирида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание глимепирида в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) C24H34N4O5S.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы глимепирида используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор***.** В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,5 г натрия фосфата однозамещенного растворяют в воде, перемешивают, и доводят объём раствора водой до метки. рН раствора доводят до 2,4±0,1 фосфорной кислотой концентрированной 10%.

*Подвижная фаза (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор 50:50

*Растворитель.*Вода—ацетонитрил 1:9

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого таблеток, эквивалентную около 10 мг глимепирида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. При необходимости выдерживают раствор на ультразвуковой бане или механической мешалке, фильтруют.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,2 мг (точная навеска) стандартного образца глимепирида, около 0,1 мг (точная навеска) стандартного примеси В, около 0,1 мг (точная навеска) стандартного примеси С , растворяют в растворителе и доводят объём этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической ситемы*.

В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание:

Примесь В: 4-Метил-N-[2-(4-сульфамоилфенил)этил]-2-оксо-3-этил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксамид; CAS 119018-29-0;

Примесь С: Метил(N-{4-[2-(4-метил-2-оксо-3-этил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксамидо)этил]бензолсульфонил}карбамат), CAS 119018-30-3

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25,0 × 0,40 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

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

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы

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

- *фактор ассиметрии (As)* пика глимепирида должен быть не более 2,0;

- *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.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пиков примеси В и примеси С должно быть не менее 10.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (Хi) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь  В – не более 2,5 %;

- примесь  С – не более 0,5 %;

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 3,5 %.

**Однородность дозирования**. В соответствии с 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*. Точную навеску содержимого таблеток, эквивалентную около 5,0 мг глимепирида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл растворителя, выдерживают раствор на ультразвуковой бане или механической мешалке и доводят объём раствора а этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца* *глимепирида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 2,5 мг (точная навеска) стандартного образца глимепирида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.*

 В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца глимепирида, около 2 мг (точная навеска) стандартного образца глимепирида примеси В, около 2 мг (точная навеска) стандартного образца глимепирида примеси С, растворяют в растворителе и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мл полученного раствора, объем раствора доводят до метки растворителем.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 12,5×0, 40 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18) 5мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объем пробы | 10мкл |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор для проверки пригодности хроматографической системы и раствор стандартного образца глимепирида.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца *относительное стандартное отклонение* площади пика глимеприда на хроматограмме раствора стандартного образца должно быть не более 2,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

-*разрешщение* (R) между пиками примеси В глимепирида и примеси С глимепирида не менее 1,5;

- *фактор ассиметрии* пика *(As)* глимепирида не более 2.

Содержание глимепирида C24H34N4O5S в таблетках в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

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

**Хранение**. При температуре не выше 250С.