**Глибенкламид ФС**

**Глибенкламид**

**Glibenclamid Взамен ВФС 42-2510-95**

2-Метокси-5-хлор-*N*-[2-(4-{[(циклогексилкарбамоил)амино]сульфонил}фенил)этил]бензамид



|  |  |
| --- | --- |
| C23H28ClN3O5S | М.м.494,0  |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % глибенкламида С23H28ClN3O5S в пересчете на сухое вещество.

**Описание**.Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте, метаноле, 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 соответствует спектру стандартного образца глибенкламида.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Около 50 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы при 300 нм и 275 нм с удельным показателем поглощения от 61 до 65 при длине волны 300 нм и от 27 до 32 при длине волны 275 нм.

*3. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Спирт этиловый 96 %—уксусная кислота ледяная—метиленхлорид—циклогексан 5:5:45:45.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в смеси равных объёмов метанола и метиленхлорида и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца глибенкламида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца глибенкламида, растворяют в смеси равных объёмов метанола и метиленхлорида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл (по 10 мкг) испытуемого раствора, раствора стандартного образца глибенкламида. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца глибенкламида.

*4. Качественная реакция.* 20 г субстанции растворяют в 2 мл серной кислоты концентрированной. Раствор должен иметь голубую флуоресценцию в УФ свете с длиной волны 365 нм. После прибавления 0,1 г хлоралгидрата в течение 5 мин возникает темно-желтая окраска, приблизительно через 20 мин раствор приобретает коричневатый оттенок.

**Температура плавления.** От 169 до 174 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

Растворы готовят непосредственно перед применением или хранят при температуре 5 °С не более 40 часов.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 г триэтиламина, прибавляют 80 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой до 3,0±0,05 и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 20:50:930.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—вода—ацетонитрил 20:65:915.

*Испытуемый раствор.* Около 25 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А и 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 12,5 мг стандартного образца глибенкламида для идентификации пиков (содержит примесь С) и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

примесь А:2-метокси-*N*-[2-(4-(сульфамоилфенил)этил]-5-хлорбензамид, CAS 16673-34-0;

примесь В: метил[*N*-({4-[2-(2-метокси-5-хлорбензамидо)этил]фенил}сульфонил)карбамат], CAS 21165-77-5;

примесь С: 1-циклогексил-3-[({2-[(циклогексилкарбамоил)амино]этил}фенил)сульфонил]мочевина, CAS 10079-35-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм  |
| Температура колонки | 35 °С |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм |
| Объём пробы | 10 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 45 | 55 |
| 15–30 | 45→5 | 55→95 |
| 30–40 | 5 | 95 |

Хроматографируют испытуемый раствор, стандартный раствор, раствор сравнения и раствор для идентификации пиков.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют хроматограмму стандартного раствора, для идентификации пика примеси С используют хроматограмму раствора для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений.* Глибенкламид – 1 (около 5 мин); примесь А – около 0,5; примесь В – около 0,6; примесь С – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками А и В должно быть не менее 2,0.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножают на 1,8.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,3 % );

– площадь пика примеси С не должна превышать полуторакратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь пика глибенкламида на хроматограмме раствора *сравнения* (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 % ).

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 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 100 мл спирте 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (1 мл фенолфталеина раствора 1 %) до появления розовой окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49,40 мг глибенкламида С23H28ClN3O5S.

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

\*Приводится для информации.