МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Глибенкламид** |  | **ФС.2.1.0654** |
| **Глибенкламид** |  |  |
| **Glibenclamidum** |  | **Взамен ВФС 42-2510-95** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C23H28ClN3O5S | М.м. 494,00 |
| [10238-21-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Умеренно растворим в метиленхлориде, мало растворим в спирте, метаноле, 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 глибенкламида.

Если спектры различаются, субстанцию и фармакопейный стандартный образец смачивают метанолом, растирают, высушивают при 100–105 °С и записывают спектры сухих остатков.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 30 мл метанола, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 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 GF254.

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

*Растворитель.* Метанол—метиленхлорид 50:50.

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

*Раствор фармакопейного стандартного образца глибенкламида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца глибенкламида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг) и раствора фармакопейного стандартного образца глибенкламида (10 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт 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 и величине должна соответствовать зоне адсорбции глибенкламида на хроматограмме раствора фармакопейного стандартного образца глибенкламида.

*4. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 2 мл серной кислоты концентрированной. Раствор должен быть бесцветным и должен иметь голубую флуоресценцию в УФ-свете при длине волны 365 нм. После прибавления 0,1 г хлоралгидрата в течение 5 мин должна появиться тёмно-жёлтая окраска, через 20 мин переходящая в коричневатый оттенок.

ИСПЫТАНИЯ

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.* Растворяют 10 г триэтиламина в 80 мл воды и доводят значение рН до 3,0 фосфорной кислотой, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 100 мл 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции (точная навеска), растворяют в 5 мл метанола, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 6 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А и 6 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 12,5 мг фармакопейного стандартного образца глибенкламида для идентификации пиков (содержит примесь С), растворяют в метаноле, при необходимости обрабатывают ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

Примечание

Примесь А:2-метокси-*N*-[2-(4-(сульфамоилфенил)этил]-5-хлорбензамид [16673-34-0].

Примесь В: метил[*N*-({4-[2-(2-метокси-5-хлорбензамидо)этил]фенил}сульфонил)карбамат] [21165-77-5].

Примесь С: 1-циклогексил-3-[({2-[(циклогексилкарбамоил)амино]этил}фенил)сульфонил]мочевина [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 стандартный раствор, раствор сравнения, раствор для идентификации пиков и испытуемый раствор.

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А и В относительное время удерживания соединений и хроматограмму стандартного раствора; хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу глибенкламида для идентификации пиков (содержит примесь С)и хроматограмму раствора для идентификации пиков используют для идентификации пика примеси С.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора  *разрешение (RS)* между пиками примеси A и примеси B должно быть не менее 2,0;

Содержание примеси А в субстанции в процентах (*ХА*) вычисляют по формуле:

$$X\_{A}= \frac{S\_{A}∙a\_{0}∙P∙5∙10∙100}{S\_{0}∙a∙ 200∙20∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *SA(B)* | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | – | навеска фармакопейного стандартного образца примеси А, взятая для приготовления стандартного раствора, мг; |
|  | *P* | – | содержание примеси А в фармакопейном стандартном образце примеси А, %. |

Содержание любой другой единичной примеси в субстанции в процентах (*Хi*) вычисляют по формуле:

$$X\_{i}= \frac{S\_{i}∙k\_{i}∙0,1}{S\_{0}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *Si* | – | площадь примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика глибенкламида на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *ki* | – | поправочный коэффициент (1,8 при расчёте примеси С, в остальных случаях принимают равным 1). |

Суммарное содержание примесей в субстанции в процентах (*ХΣ*) вычисляют по формуле:

$X\_{Σ}= X\_{A}+ΣX\_{i,}$*,*

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,3 %;

- примесь С – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма всех примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 400 мг (точная навеска) субстанции при нагревании в 100 мл спирта 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 перехода окраски в розовую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

ХРАНЕНИЕ

Не требует особых условий.

\*Приводится для информации.