**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гликлазид** |  | **ФС.2.1.0012** |
| **Гликлазид** |  |  |
| **Gliclazidum** |  | **Взамен ФС.2.1.0012.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C15H21N3O3S | М.м. 323,41 |
| [21187-98-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-[Гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]-*N'*-[(4-метилфенил)сульфонил]мочевина.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % гликлазида C15H21N3O3S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*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 гликлазида.

ИСПЫТАНИЯ

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 9:11.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Триэтиламин—трифторуксусная кислота—ацетонитрил—вода 1:1:450:550.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор стандартного образца примеси F.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца примеси F, растворяют в 45 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг субстанции и 15 мг фармакопейного стандартного образца примеси F, растворяют в 25 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь F: *N*-[гексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил]-*N'*-[(2-метилфенил)сульфонил]мочевина [1076198-18-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика гликлазида. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Гликлазид – 1 (около 16 мин); примесь F – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси F должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси F и гликлазида должно быть не менее 1,8.

На хроматограмме раствора сравнения:

*- фактор асимметрии пика (AS)* гликлазидадолжен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика гликлазида должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гликлазида, должна быть не менее 10 000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси F:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси F должно быть не менее 10;

*- фактор асимметрии пика (AS)* примеси Fдолжен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси F должно быть не более 2,0 % (6 введений).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика примеси F на хроматограмме раствора стандартного образца примеси F (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика гликлазида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей (кроме примеси F) не должна превышать двукратную площадь пика гликлазида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**2-Нитрозооктагидроциклопента[*c*]пиррол (примесь B).** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,4 г субстанции, растворяют в 2,5 мл диметилсульфоксида, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают в течение 10 мин, выдерживают при температуре 4 °С в течение 30 мин и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца примеси В*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, растворяют в диметилсульфоксиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 12 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 12 мл диметилсульфоксида и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь В: 2-нитрозооктагидроциклопента[*c*]пиррол [54786-86-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси В и испытуемый раствор.

*Время удерживания* примеси В – около 7 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси В должно быть не менее 10;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* примеси В должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси В, должна быть не менее 10 000 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В (не более 0,0002 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,25 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**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 0,25 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,34 мг гликлазида C15H21N3O3S.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.