МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Глимепирид** |  | **ФС.2.1.0655** |
| **Глимепирид** |  |  |
| **Glimepiridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C24H34N4O5S | М.м. 490,62 |
| [93479-97-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

СВОЙСТВА

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

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Растворим в диметилформамиде, мало растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в 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 глимепирида.

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

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

ИСПЫТАНИЯ

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

**Родственные примеси.**

*1. Примесь А.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота ледяная—2-пропанол—гептан 1:100:899.

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

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Растворяют 2,0 мг фармакопейного стандартного образца глимепирида для идентификации примеси А в 1 мл метиленхлорида и доводят объём раствора ПФ до 4 мл.

Примечание

Примесь А: 4-метил-*N*-{2-[4-({[(1*s*,4*s*)-4-метилциклогексил]карбамоил}сульфамоил)фенил]этил}-2-оксо-3-этил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксамид [684286-46-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель модифицированный дигидроксипропильными группами, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25°С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 228 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика глимепирида. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Глимепирид *–* 1(около 14 мин); примесь А – около 0,9.

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

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси А и глимепирида должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

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

Все растворы хранят при температуре не выше 12 °С не более 15 ч.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 0,5 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в 300 мл воды, доводят значение рН до 2,5 фосфорной кислотой концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)***.** Буферный раствор—ацетонитрил 500:500.

*Растворитель.* Вода—ацетонитрил 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца глимепирида для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси В, С и D, растворяют в 2 мл испытуемого раствора.

Примечание

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

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

Примесь D: 4-метил-*N*-{2-[3-({[(1*r*,4*r*)-4-метилциклогексил]карбамоил}сульфамоил)фенил]этил}-2-оксо-3-этил-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-карбоксамид [791104-62-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 4 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 пика глимепирида. |

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

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примеси В и примеси С должно быть не менее 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси В не должна превышать четырёхкратную площадь пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

- площадь пика примеси D не должна превышать двукратную площадь пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей (кроме примеси В) не должна превышать пятикратную площадь пика глимепирида на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

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

**Вода**. Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 2). В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 0,25 г (точная навеска) субстанции, растворяют в диметилформамиде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Для определения используют 1,0 мл полученного раствора; параллельно проводят контрольный опыт.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. 2. Другие примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца глимепирида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца глимепирида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца глимепирида и испытуемый раствор.

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

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

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.