**Метформина гидрохлорид, ФС**

**таблетки Взамен ФС 42-3858-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат метформина гидрохлорид, таблетки (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества метформина гидрохлорида C4H11N5·HCl.

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

**Подлинность.**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме раствора сравнения должно соответствовать времени удерживания метформина на хроматограмме раствора стандартного образца метформина гидрохлорида (раздел «Родственные примеси»).

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 300 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца метформина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Фосфатный буферный раствор рН 6,8 |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Фосфатный буферный раствор рН 6,8.* Растворяют 6,805 г калия дигидрофосфата и 0,896 г натрия гидроксида в 950 мл воды, доводят значение рН до 6,80±0,05 0,2 М раствором натрия гидроксида или фосфорной кислотой разведенной 10 %, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещают одну таблетку, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. Полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации метформина гидрохлорида 0,01 мг/мл.

Количество метформина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1000∙1∙F∙P}{A\_{0}∙20∙100∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙P}{A\_{0}∙2∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца метформина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца метформина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | – | содержание метформина гидрохлорида в стандартном образце метформина гидрохлорида, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное содержание метформина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) метформина гидрохлорида C4H11N5·HCl.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 17,0 г аммония дигидрофосфата в 950 мл воды, доводят значение рН до 3,0±0,1 фосфорной кислотой концентрированной, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,5 г (точная навеска) метформина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл ПФ, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, не допуская нагревания выше 25 °С, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца метформина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают по 5 мг стандартного образца метформина гидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси A.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точная навеска) стандартного образца метформина примеси A, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают по 10 мг стандартного образца метформина примеси D, растворяют в 5 мл испытуемого раствора и 90 мл воды и доводят объем раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ПФ до метки.

Примечание.

Примесь А: *N*-цианогуанидин, CAS 461-58-5.

Примесь D: 1,3,5-триазин-2,4,6-триамин, CAS 108-78-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,46 см, силикагель для хроматографии, сильный катионит (например, силикагель химически модифицированный группами бензолсульфоновой кислоты), 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 218 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания метформина. |

Хроматографируют ПФ, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца метформина гидрохлорида, раствор сравнения, раствор стандартного образца примеси A и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания компонентов:* метформин – 1 (около 10-15 мин); примесь A – около 0,2; примесь D – около 0,3.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси D и метформина должно быть не менее 10.

Содержание примеси A в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси A на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси A на хроматограмме раствора стандартного образца примеси A; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси A, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси A в стандартном образце примеси A, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество метформина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙50∙20∙L}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | *−* | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | *−* | площадь пика метформина на хроматограмме раствора сравнения; |

*Допустимое содержание примеси:*

- примесь A – не более 0,02 %;

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

- сумма примесей – не более 0,6 %.

Не учитывают пики ПФ, а также пики менее 0,01 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,1 г (точная навеска) метформина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, не допуская нагревания выше 25 °С и доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца метформина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца метформина гидрохлорида, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения*. Вода.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца метформина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 232 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание метформина гидрохлорида C4H11N5·HCl в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙100∙1∙100∙G∙P}{A\_{0}∙a\_{1}∙20∙1∙100∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙5∙G∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца метформина гидрохлорида; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца метформина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание метформина гидрохлорида в стандартном образце метформина гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество метформина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.