МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пиоглитазона гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Пиоглитазон** |  |  |
| **Pioglitazoni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

(5*RS*)-5-({4-[2-(5-Этилпиридин-2-ил)этокси]фенил}метил)тиазолидин-2,4-диона гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C19H20N2O3S·HCl | М. м. 392,90 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % пиоглитазона гидрохлорида C19H21ClN2O3S·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белые или почти белые кристаллы или кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим или мало растворим в метаноле, очень мало растворим в метиленхлориде, 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 должен соответствовать спектру стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида.

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

*3. Качественная реакция.* Растворяют 25 мг субстанции в 0,5 мл азотной кислоты концентрированной, прибавляют 2,0 мл азотной кислоты разведённой 12,5 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От –0,2 до +0,2 в пересчёте на безводное вещество (5 % раствор субстанции в диметилформамиде, ОФС «Поляриметрия»).

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

*Аммония ацетата раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 7,7 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—аммония ацетата раствор 1:25:25.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 20 мл метанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца пиоглитазона для проверки пригодности системы (содержит примеси В и С), растворяют в 5,0 мл метанола, нагревают на водяной бане при температуре 60 °С в течение 30 сек, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь B: (5*Z*)-5-({4-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]фенил}метилен)тиазолидин-2,4-дион, CAS 144809-28-9.

Примесь C: (5*RS*)-5-({4-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]фенил}метил)-3-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этил]тиазолидин-2,4-дион, CAS 952188-00-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 269 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика пиоглитазона. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В и С используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу пиоглитазона для проверки пригодности системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Пиоглитазон – 1 (около 7 мин); примесь В – около 1,4; примесь С – около 3,0.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками пиоглитазона и примеси В должно быть не менее 5,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей В и С не должны более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 4 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 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 ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида и испытуемый раствор.

Содержание пиоглитазона гидрохлорида C19H21ClN2O3S·HCl в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙20∙2∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}·2∙100∙20∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}·(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика пиоглитазона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика пиоглитазона на хроматограмме раствора стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида, мг; |
|  | *W* | **–** | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | **–** | содержание пиоглитазона гидрохлорида в стандартном образце пиоглитазона гидрохлорида, %. |

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