МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пиоглитазона гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Пиоглитазон, таблетки** |  |  |
| **Pioglitazoni hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат пиоглитазона гидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит пиоглитазона гидрохлорид C19H20N2O3S·HCl в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества пиоглитазона C19H20N2O3S.

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

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество пиоглитазона, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы, содержащие пиоглитазона гидрохлорид, используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | буферный раствор; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Буферный раствор.* Растворяют 22,5 г калия хлорида в 150 мл воды, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,2 М, доводят объём раствора водой до 1,0 л и доводят рН раствора хлористоводородной кислоты раствором 5 М до 2,00±0,05.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации пиоглитазона 17 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 23 мг (точная навеска) стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида, растворяют в 10 мл метанола и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 269 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество пиоглитазона C19H20N2O3S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙900∙1∙356,44}{A\_{0}∙L∙50∙25·392,90}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙0,72∙356,44}{A\_{0}∙L·392,90},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание пиоглитазона гидрохлорида в стандартном образце пиоглитазона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пиоглитазона в одной таблетке, мг; |
|  | *356,44* | **–** | молекулярная масса пиоглитазона; |
|  | *392,90* | **–** | молекулярная масса пиоглитазона гидрохлорида. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества пиоглитазона C19H20N2O3S.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—аммония ацетата раствор 0,1 М 10:250:250.

*Растворитель.* Метанол—ПФ 10:40.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 18 мг пиоглитазона, прибавляют 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 1 мин, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и центрифугируют.

*Раствор стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг стандартного образца пиоглитазона и 6,5 мг бензофенона, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, **силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии**, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 269 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Пиоглитазон – 1 (около 7 мин); бензофенон – около 2,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*-* *разрешение (RS)* между пиками пиоглитазона и бензофенона должно быть не менее 15;

*-* *фактор асимметрии пика (As)* пиоглитазона должен быть не более 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика пиоглитазона должно быть не более 3,0 % (6 введений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100 ∙1∙356,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100·392,90}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙356,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙392,90} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пиоглитазона гидрохлорида в стандартном образце пиоглитазона гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пиоглитазона в одной таблетке, мг; |
|  | *356,44* | **–** | молекулярная масса пиоглитазона; |
|  | *392,90* | **–** | молекулярная масса пиоглитазона гидрохлорида. |

*Допустимое содержание примесей:*

*-*любая примесь – не более 0,2 %;

*-*сумма примесей – не более 0,6 %.

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

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 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 23 мг пиоглитазона, прибавляют 45 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 2 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки, перемешивают и центрифугируют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида *относительное стандартное отклонение* площади пика пиоглитазона должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание пиоглитазона C19H20N2O3S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50·1∙10 ∙356,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50·1·10·392,90}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙356,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙392,90},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца пиоглитазона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание пиоглитазона гидрохлорида в стандартном образце пиоглитазона гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество пиоглитазона в одной таблетке, мг; |
|  | *356,44* | **–** | молекулярная масса пиоглитазона; |
|  | *392,90* | **–** | молекулярная масса пиоглитазона гидрохлорида. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».