**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гликлазид+Метформина гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Гликлазид+Метформин, таблетки** |  |  |
| **Gliclazidum+Metformini hydrochloridum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит от заявленного количества:

- гликлазид C15H21N3O3S – не менее 92,5 % и не более 107,5 %;

- метформина гидрохлорид C4H11N5·HCl – не менее 95,0 % и не более 105,0 %.

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

**Подлинность.** На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться пики, соответствующие по времени появления пикам гликлазида и метформина на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество гликлазида и метформина гидрохлорида, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | фосфатный буферный раствор рН 7,4; |
| Объём среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации гликлазида около 0,04 мг/мл и метформина гидрохлорида около 0,5 мг/мл.

*Раствор стандартного образца гликлазида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца гликлазида, прибавляют 8 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца метформина гидрохлорида, растворяют в 25 мл среды растворения, прибавляют 2,0 мл раствора стандартного образца гликлазида и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Гликлазид – 1; метформин **–** около 0,32.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* гликлазида должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков гликлазида и метформина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гликлазида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Количество гликлазида C15H21N3O3S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙а\_{0}∙F∙P∙1000∙2}{S\_{0}∙L∙25∙50}=\frac{S\_{1}∙а\_{0}∙F∙P∙1,6}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика гликлазида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гликлазида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | **–** | навеска стандартного образца гликлазида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание гликлазида в стандартном образце гликлазида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гликлазида в одной таблетке, мг. |

Количество метформина гидрохлорида C4H11N5·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙а\_{0}∙F∙P∙1000}{S\_{0}∙L∙50}=\frac{S\_{1}∙а\_{0}∙F∙P∙20}{S\_{0}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика метформина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика метформина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | **–** | навеска стандартного образца метформина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание метформина гидрохлорида в стандартном образце метформина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество метформина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (*Q*) от заявленного количества гликлазида C15H21N3O3S.

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

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

***1. Примесь А метформина.*** Не более 0,04 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 2,5 г метформина гидрохлорида, прибавляют 140 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 180 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 15 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. Раствор используют в течение 10 мин после приготовления.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 20:980.

*Раствор стандартного образца примеси А метформина.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А метформина, прибавляют 120 мл ацетонитрила, 50 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 230 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, сильный катионит, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца примеси А метформина и испытуемый раствор.

*Время удерживания примеси А* – около 7 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца примеси А метформина:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика примеси А метформина должно быть не менее 3,0;

*- фактор асимметрии пика (AS)* примеси Аметформинадолжен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику примеси А, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙500∙25∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙200∙250}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20} ,$$

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

***2. Другие примеси***

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор А.* Растворяют 2,3 мл триэтиламина в 500 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой разведённой 30 % до 5,5±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор Б.* Растворяют 1,2 мл триэтиламина в 500 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой разведённой 30 % до 5,5±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор А—ацетонитрил 410:590.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор Б 270:730.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г гликлазида, прибавляют 40 мл ацетонитрила, 20 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца примеси А гликлазида*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 23,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А гликлазида, прибавляют 20 мл ацетонитрила, перемешивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 8 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор А.* В мерную колбу вместимость 25 мл помещают 25 мг стандартного образца гликлазида, прибавляют 10 мл ацетонитрила, перемешивают до растворения, прибавляют 2,0 мл раствора стандартного образца примеси А гликлазида и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора А и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 8 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 40 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 8 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

Примечание

Примесь А гликлазида: 4-метилбензолсульфонамид, CAS 70-55-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–1 | 0 | 100 |
| 1–30 | 0→79 | 100→21 |
| 30–35 | 79→0 | 21→100 |
| 35–45 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор А, стандартный раствор Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гликлазид – 1 (около 21 мин); примесь А гликлазида **–** около 0,4.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора А:

- *разрешение (RS)* между пиками гликлазида и примеси А гликлазида должно быть не менее 1,5;

*- фактор асимметрии пика (AS)* гликлазидадолжен быть не более 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гликлазида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙5∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙25∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,032}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙1∙1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙25∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙125} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси гликлазида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика гликлазида на хроматограмме стандартного раствора Б; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца гликлазида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание гликлазида в стандартном образце гликлазида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество гликлазида в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А гликлазида – не более 0,75 %;

- примесь с относительным временем удерживания около 1,1 – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,05 %.

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 0,9 мл триэтиламина в 950 мл воды и доводят рН раствора уксусной кислотой разведённой 30 % до 6,0±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг гликлазида и около 0,125 г метформина гидрохлорида, прибавляют 60 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 20 мл воды, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца гликлазида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 31 мг (точная навеска) стандартного образца гликлазида, прибавляют 15 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 31 мг (точная навеска) стандартного образца метформина гидрохлорида, прибавляют 5 мл воды, 12 мл ацетонитрила, 2,0 мл раствора стандартного образца гликлазида и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 55 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования  | 12 мин. |

Хроматографируют стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Гликлазид – 1; метформин **–** около 0,24.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

*- фактор асимметрии пика (AS)* гликлазида должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков гликлазида и метформина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику гликлазида, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание гликлазида C15H21N3O3S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙2}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙0,32}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

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

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика метформина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика метформина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых 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.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».