

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Гликлазид+Метформина гидрохлорид,
таблетки

ФС.3.1.0127.22

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 $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ – не менее 92,5 % и не более 107,5 %;
- метформина гидрохлорид $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ – 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 pH 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 (A_s)* 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 $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 1000 \cdot 2}{S_0 \cdot L \cdot 25 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 1,6}{S_0 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика гликлазида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика гликлазида на хроматограмме стандартного раствора;

a_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 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 1000}{S_0 \cdot L \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 20}{S_0 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика метформина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика метформина на хроматограмме стандартного раствора;

a_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 $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества метформина гидрохлорида $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$.

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 °С;
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 (A_S)* примеси А метформина должен 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 500 \cdot 25 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 5 \cdot 200 \cdot 250} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 20},$$

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 $5,5 \pm 0,1$. 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 $5,5 \pm 0,1$. 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 вместимостью 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 °С;
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 (R_S) между пиками гликлазида и примеси А гликлазида должно быть не менее 1,5;

- фактор асимметрии пика (A_S) гликлазида должен 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 5 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 50 \cdot 25 \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0,032}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 1 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25 \cdot 25 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 125},$$

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 $6,0 \pm 0,1$. 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 °С;
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 (A_s)* 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 $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 2}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25 \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0,32}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- 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 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 25} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 4}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

- 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».