**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метформина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0137** |
| **Метформин** |  |  |
| **Metformini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0137.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C4H11N5·HCl | М.м. 165,62 |
| [1115-70-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

N,N-Диметилимидодикарбоимид диамида гидрохлорид.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % метформина гидрохлорида C4H11N5·HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца метформина гидрохлорида.

*2. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура** **плавления**. От 222 до 226 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Растворяют 2,0 г субстанции при нагревании до 50 °С в 20 мл воды. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры.Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

***1. Диметиламин***

*Подвижная фаза А (ПФА).* Фосфорная кислота—вода 1:999.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Раствор для дериватизации.* Растворяют 1 мл фтординитробензола в 100 мл ацетонитрила. Готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, суспендируют в 5 мл ацетонитрила и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин. Прибавляют 0,1 мл триэтиламина и 1 мл раствора для дериватизации, тщательно встряхивают, нагревают при 60 °С в течение 30 мин, охлаждают, доводят ацетонитрилом до метки и фильтруют. Готовят непосредственно перед использованием.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца диметиламина (20 мг/мл) и доводят ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят ацетонитрилом до метки. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют последовательно 5,0 мл ацетонитрила, 0,1 мл триэтиламина и 1,0 мл раствора для дериватизации. Тщательно встряхивают и нагревают при 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения доводят ацетонитрилом до 10,0 мл.

*Контрольный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл ацетонитрила, 0,1 мл триэтиламина и 1,0 мл раствора для дериватизации, тщательно встряхивают и нагревают при 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения доводят ацетонитрилом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 3 мм, cиликагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 380 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 60 → 45 | 40 → 55 |
| 10–11 | 45 → 25 | 55 → 75 |
| 11–15 | 25 | 75 |

Хроматографируют раствор сравнения, контрольный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дериват диметиламина – около 4 мин.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика деривата диметиламина используют хроматограммы контрольного раствора и раствора сравнения.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора сравнения *разрешение (R)* между пиками деривата диметиламина и фтординитробензола должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика деривата диметиламина должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

***2. Другие примеси***

*Подвижная фаза (ПФ)*. Растворяют 17 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН до 3,0 ортофосфорной кислотой концентрированной, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят 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 объём раствора ПФ до метки.

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

Примечание

Примесь А (*N*-цианогуанидин) [461-58-5].

Примесь D (меламин): 1,3,5-триазин-2,4,6-триамин [108-78-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель для хроматографии, сильный катионит, 10 мкм; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 218 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Метформин – 1 (около 10 мин); примесь А – около 0,2; примесь D – около 0,3.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примеси А используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора стандартного образца примеси А. Для идентификации примеси D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,02 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика метформина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика метформина на хроматограмме растворасравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,03 %), за исключением пика примеси А.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», 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 титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,1 г (точная навеска) субстанции в 4 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 80 мл ацетонитрила и сразу титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,56 мг метформина гидрохлорида C4H11N5·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.