







Л.И. Панова ✉ ,
Л. Изганина ,
А.С. Ворожейкин ,
О.Н. Зайцева 

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств метоклопрамида

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Панова Людмила Ивановна; panova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Метоклопрамид – лекарственный препарат, который широко применяется в качестве противорвотного средства. В фармацевтической промышленности используется метоклопрамид в форме основания или гидрохлорида моногидрата. Фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию «метоклопрамида гидрохлорид моногидрат» включена в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ), однако требования в качестве лекарственных препаратов на основе метоклопрамида в ГФ РФ отсутствуют. Для последующей разработки фармакопейной статьи на лекарственные препараты метоклопрамида представляется необходимой систематизация действующих зарубежных и российских требований к лекарственным средствам на основе метоклопрамида.

ЦЕЛЬ. Разработка подхода к контролю качества лекарственного препарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтической субстанции метоклопрамид (гидрохлорид и основание).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведено исследование требований ГФ РФ XV изд. и ведущих зарубежных фармакопей: Европейской фармакопей (Ph. Eur.), Британской фармакопей (BP), Фармакопей США (USP), Индийской фармакопей (IP), Фармакопей Китайской Народной Республики (ChP), Японской фармакопей (JP), Корейской фармакопей (KP).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обоснован выбор показателей качества, методов анализа и критериев приемлемости для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на фармацевтическую субстанцию «метоклопрамид» основания и солевой формы, а также лекарственного препарата в лекарственной форме «таблетки». Проведен сравнительный анализ требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей, а также изучены материалы регистрационных досье на фармацевтические субстанции и препараты в части ключевых показателей качества фармацевтической субстанции метоклопрамида: «Идентификация», «Родственные примеси», «Количественное определение» для субстанций и для таблеток; дополнительно для таблеток – «Растворение». В ходе проведенного анализа обоснован выбор аналитических методов контроля качества по показателю «Идентификация»: для фармацевтической субстанции – спектроскопия в ближней инфракрасной области, тонкослойная хроматография; для лекарственного препарата – высокоэффективная жидкостная хроматография с диодно-матричным детектором или комбинация методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях. Установлен допустимый уровень единичных примесей по показателю «Родственные примеси» для фармацевтической субстанции и препарата. Рекомендованы условия проведения испытаний по показателям качества «Растворение» и «Количественное определение». Даны рекомендации по включению показателей качества и методов анализа в фармакопейную статью на метоклопрамид основание. Предложено сокращение количества методов идентификации, указанных в ФС «Метоклопрамида гидрохлорид моногидрат».





ВЫВОДЫ. На основании сравнительного анализа фармакопейных требований предложен подход к формированию требований к качеству лекарственных средств метоклопрамида (субстанции и лекарственного препарата в форме «таблетки»). В качестве основы нормирования любой единичной примеси и суммы примесей предложено использовать подход Британской фармакопеи. Рекомендовано включить в ГФ РФ ФС на фармацевтическую субстанцию «метоклопрамид основание».

Ключевые слова: противорвотные средства; метоклопрамид; метоклопрамид основание; метоклопрамида гидрохлорид моногидрат; стандартизация; сравнительный анализ; фармакопеи; требования к качеству; качество лекарственных средств; показатели качества; методы анализа; фармацевтическая субстанция; таблетки

Для цитирования: Панова Л.И., Изганина Л., Ворожейкин А.С., Зайцева О.Н. Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств метоклопрамида. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(2):152–162. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-152-162>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lyudmila I. Panova 
Lyubov Izganina 
Alexander S. Vorozheykin 
Olga N. Zaitseva 

Comparative Analysis of Pharmacopoeial Requirements for the Quality of Metoclopramide Medicinal Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Lyudmila I. Panova; panova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Metoclopramide is a medicinal product widely used as an antiemetic. The pharmaceutical industry applies metoclopramide in the form of base or hydrochloride monohydrate. The pharmacopoeial monograph for metoclopramide hydrochloride monohydrate drug substance was included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (SP RF); however, SP RF specifies no quality requirements for metoclopramide-based medicinal products. In order to develop a relevant monograph, it seems necessary to systematize the current foreign and Russian compendial requirements.

AIM. This study aimed to develop an approach to quality control of metoclopramide drug substance (hydrochloride and base) and a medicinal product in the dosage form of tablets.

MATERIALS AND METHODS. The study used comparative data analysis and content analysis. Compendial requirements of SP RF, Edition XV, and the leading foreign pharmacopoeias – European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), British Pharmacopoeia (BP), United States Pharmacopoeia (USP), Indian Pharmacopoeia (IP), Pharmacopoeia of the People's Republic of China (ChP), Japanese Pharmacopoeia (JP), and Korean Pharmacopoeia (KR) were analyzed.

RESULTS. We substantiated the choice of quality parameters, analytical methods and acceptability criteria used to draft the guidelines on preparing specifications for metoclopramide hydrochloride and base, as well as tablets. The requirements found in SP RF and foreign pharmacopoeias were compared, as well as sections of registration dossier for drug substance and tablets covering key quality indicators: Identification, Impurities, and Assay for the substance and tablets; Dissolution (additionally for tablets). Recommendations were given to include quality parameters and analytical methods for the monograph on metoclopramide base. It was proposed to reduce the number of identification methods included in the monograph on Metoclopramide hydrochloride monohydrate.

CONCLUSIONS. Comparative analysis of compendial requirements has made it possible to offer a unified approach to the formation of quality requirements for

metoclopramide products (drug substances and tablets). The approach of the British Pharmacopoeia is recommended for rationing any single impurity and total impurities. It is also recommended to include Metoclopramide base monograph in the SP RF.

Keywords: antiemetics; metoclopramide; metoclopramide hydrochloride monohydrate; standardization; comparative analysis; pharmacopoeias; quality requirements; drug quality; quality parameters; analytical methods; drug substance; tablets

For citation: Panova L.I., Izganina L., Vorozheykin A.S., Zaitseva O.N. Comparative analysis of pharmacopoeial requirements for the quality of metoclopramide medicinal products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(2):152–162. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-152-162>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метоклопрамид — антагонист дофаминовых D2-рецепторов, широко применяемый в медицинской практике в качестве противорвотного средства. Он используется для лечения тошноты и рвоты, вызванной мигренью, у пациентов после операций, а также у пациентов, проходящих химиотерапию, особенно в случаях, когда назогастральная аспирация противопоказана или недоступна [1–4].

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств¹ включены 3 зарубежных производителя фармацевтической субстанции метоклопрамид, зарегистрировано 6 препаратов в лекарственной форме «таблетки» (из них в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС)² зарегистрировано 4), содержащих метоклопрамида гидрохлорид в одной дозировке 10 мг.

В Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ XV) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию метоклопрамида гидрохлорид³, однако ФС на фармацевтическую субстанцию метоклопрамид основание и лекарственный препарат отсутствуют. В связи с этим представляется необходимым проведение сравнительного анализа монографий зарубежных фармакопей на фармацевтические субстанции метоклопрамида гидрохлорид и основание и лекарственные препараты в лекарственной форме «таблетки» для обобщения требований.

Отсутствие национальных требований к качеству лекарственных средств (субстанции и препарата), содержащих метоклопрамид, создает неопределенности в процессе фармацевтической разработки лекарственного средства при

выборе показателей качества и их критериев приемлемости как для производителей, так и для экспертов, выполняющих экспертизу материалов регистрационного досье.

Цель работы — разработка подхода к контролю качества лекарственного препарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтических субстанций метоклопрамида гидрохлорид и метоклопрамида основание.

Задачи исследования

1. Сравнительный анализ фармакопейных требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей, а также материалов регистрационных досье, касающихся качества фармацевтической субстанции метоклопрамида основание и метоклопрамида гидрохлорид моногидрат.
2. Сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к контролю качества препарата метоклопрамид в лекарственной форме «таблетки» и обоснование рекомендации к спецификации на препарат.
3. Обобщение основных требований к оценке качества на фармацевтические субстанции метоклопрамида основание и солевой формы, а также ФС на препарат в лекарственной форме «таблетки», содержащие метоклопрамида основание или метоклопрамида гидрохлорид моногидрат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с использованием информационно-аналитического метода. Объекты исследования — монографии Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), Японской (JP), Индийской (IP), Международной (Ph. Int.), Корейской фармакопеи (KP), Фармакопеи

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>

² <https://pharma.eaeunion.org/pharma/register/26/ru/register>

³ ФС.2.1.0469 Метоклопрамида гидрохлорид моногидрат. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

США (USP) и Фармакопеи Китайской Народной Республики (ChP)⁴.

Монографии на лекарственную форму «таблетки метоклопрамида» включены в ряд ведущих зарубежных фармакопей (USP, BP, IP) и содержат данные для таблеток, содержащих метоклопрамида гидрохлорид, а в ChP, JP — данные для таблеток, содержащих метоклопрамида основание.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции метоклопрамида

В фармацевтической промышленности в качестве активной фармацевтической субстанции используется метоклопрамида гидрохлорид в форме основания либо гидрохлорида моногидрата, подходы к стандартизации метоклопрамида варьируются в зависимости от формы соединения (основание или гидрохлорида моногидрат).

Фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию метоклопрамида гидрохлорида моногидрат включена в ГФ РФ XV изд., Ph. Eur., BP, USP, IP, Ph. Int.⁵. Ph. Eur.⁶ / BP наряду с метоклопрамида гидрохлоридом моногидратом устанавливают требования на метоклопрамида основание. В ChP, JP, KP⁷ представлены монографии только на метоклопрамида в виде свободного основания. Препарат метоклопрамида гидрохлорид моногидрат в лекарственной форме «таблетки» описан в USP, BP, IP⁸, таблетки на основе метоклопрамида основание включены в монографии JP, ChP⁹.

Требования к качеству фармацевтической субстанции по показателям «Растворимость», «Температура плавления» и «Содержание воды», предъявляемые к разным химическим формам метоклопрамида, априори различны, также существуют различия по показателям «pH» и «Родственные примеси».

Метоклопрамида (солевая форма) представляет собой белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде (в отличие от метоклопрамида основания, который в воде практически нерастворим). Температура плавления метоклопрамида основания — 145–151 °С, гидрохлорида моногидрата — около 183 °С (плавление с разложением).

Содержание воды для гидрохлорида моногидрата в IP, ГФ РФ, Ph. Eur., Ph. Int. — 4,5–5,5%, в USP норма шире — 4,5–6,0%, для основания в ChP, JP, KP заявлена норма не более 0,5%, в Ph. Eur. менее жесткая норма — не более 1,0%.

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции «метоклопрамида основание» представлены в *таблице 1*.

Профиль примесей, указанный в фармакопеях, различается. Идентифицированная примесь E (N,N-диэтилэтилендиамин) является одновременно технологической примесью и продуктом деградации действующего вещества. Ph. Eur. рекомендует использовать ТСХ для контроля примеси E (норма ≤0,2%) и метод ВЭЖХ (градиентная методика) для контроля остальных примесей (нормы: единичная неспецифицированная примесь ≤0,1%, сумма ≤0,2%); JP и KP применяют количественный метод ТСХ для контроля всех примесей (норма ≤0,5%); ChP использует ВЭЖХ (изократическая методика, сумма примесей ≤0,5%), нормирование единичных неспецифицированных примесей и примеси E отсутствует.

Сравнение требований к методам идентификации и контролю примесей фармацевтической субстанции метоклопрамида гидрохлорида представлено в *таблице 2*.

Для идентификации метоклопрамида гидрохлорида USP, Ph. Eur., Int. Ph., ГФ РФ применяют ИК-спектроскопию и во всех монографиях упоминают тест на хлориды; УФ-спектрометрия предложена в Int. Ph. и IP, в ГФ РФ упоминается цветная реакция с 4-диметиламинобензальдегидом

⁴ European Pharmacopoeia. 11.5 ed. Strasbourg; 2024; British Pharmacopoeia. London; 2022; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. Tokyo; 2021; United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2024; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. New Delhi; 2022; Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023; International Pharmacopoeia. 12th ed. Geneva: WHO; 2025; Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. V. IV. Beijing; 2020; Korean Pharmacopoeia. 12th ed. Seoul; 2024.

⁵ ФС.2.1.0469 Метоклопрамида гидрохлорид моногидрат. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Monograph Metoclopramidum hydrochloridum monohydricum. European Pharmacopoeia; British Pharmacopoeia.

Monograph Metoclopramidum hydrochloride. United States Pharmacopoeia; Indian Pharmacopoeia.

Monograph Metoclopramide hydrochloride. International Pharmacopoeia.

Bisoprolol fumarate tablets. United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2025. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. Tokyo; 2021. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. V. IV. Beijing; 2020. British Pharmacopoeia. London; 2025.

⁶ Monograph Metoclopramidum. European Pharmacopoeia.

⁷ Monograph Metoclopramide. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China; Japanese Pharmacopoeia; Korean Pharmacopoeia.

⁸ Monograph Metoclopramide tablets. United States Pharmacopoeia; British Pharmacopoeia; Indian Pharmacopoeia.

⁹ Monograph Metoclopramide tablets. Japanese Pharmacopoeia; Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China.

Таблица 1. Фармакопейные требования к фармацевтической субстанции «метоклопрамид основание»

Table 1. Compendial requirements for metoclopramide (base) drug substance

| Показатель качества <i>Quality parameter</i> | Японская фармакопея <i>Japanese Pharmacopoeia</i> | Корейская фармакопея <i>Korean Pharmacopoeia</i> | Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i> | Фармакопея КНР <i>Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China</i> |
|---|---|--|---|---|
| Идентификация <i>Identification</i> | <ul style="list-style-type: none"> Реакция на первичные ароматические амины; реакция с реактивом Драгендорфа (образование красновато-оранжевого осадка); УФ-спектрофотометрия (среда – 0,01 М НСl, сравнение с УФ-спектром стандартного образца) <i>Reaction to primary aromatic amines;</i> <i>Reaction with Dragendorff's reagent (reddish-orange precipitate);</i> <i>UV spectrophotometry (the medium, 0.01 M HCl solution compared with the UV spectrum of the reference standard)</i> | <ul style="list-style-type: none"> Реакция на первичные ароматические амины; реакция с реактивом Драгендорфа; УФ-спектрофотометрия <i>Reaction to primary aromatic amines;</i> <i>Reaction with Dragendorff's reagent;</i> <i>UV spectrophotometry</i> | <ul style="list-style-type: none"> Определение температуры плавления (145– 149 °С); ИК-спектроскопия (сравнение с ИК-спектром стандартного образца). <p>Для аптек:</p> <ul style="list-style-type: none"> определение температуры плавления; тонкослойная хроматография <ul style="list-style-type: none"> <i>Melting point determination (145 to 149 °C);</i> <i>IR spectroscopy (comparison of the IR spectrum with the spectrum of the reference standard).</i> <p>For pharmacies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Melting point determination;</i> <i>TLC</i> | <ul style="list-style-type: none"> Цветная реакция с H₂SO₄ на индол и его производные (нагревание с H₂SO₄ дает фиолетово-черное окрашивание; при разбавлении водой – зеленая флуоресценция); УФ-спектрофотометрия (среда – 0,01 М НСl, максимум оптического поглощения раствора – 308 нм, минимум – 290 нм); ИК-спектроскопия (сравнение с ИК-спектром стандартного образца) <i>Color reaction with sulfuric acid for indole and its derivatives (heating with H₂SO₄ produces a violet-black color; when diluted with water, green fluorescence occurs);</i> <i>UV spectrophotometry (the medium, 0.1 M HCl, has a maximum optical absorption of 308 nm and a minimum of 290 nm);</i> <i>IR spectroscopy (IR spectrum compared with the spectrum of the reference standard)</i> |
| Примеси <i>Impurities</i> | ТСХ (любая примесь – не более 0,5%) <i>TLC: any impurity – not more than 0.5%</i> | ТСХ (любая примесь – не более 0,5%) <i>TLC: any impurity – not more than 0.5%</i> | ТСХ (примесь Е: не более 0,2%). ВЭЖХ (другие примеси: неспецифицированные примеси – не более 0,1% каждая; сумма примесей – не более 0,2%) <i>TLC (impurity E: not more than 0.2%).</i> <i>HPLC (other impurities: unspecified impurities – not more than 0.1% each; total impurities – not more than 0.2%)</i> | ВЭЖХ (сумма площадей всех примесных пиков не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (отклонение не более 0,5%)) <i>HPLC: the sum of the areas of all impurity peaks should not exceed the area of the main peak on the chromatogram of the reference solution (deviation not more than 0.5%)</i> |

Таблица составлена авторами по данным Japanese Pharmacopoeia; Korean Pharmacopoeia; European Pharmacopoeia; Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China / The table was adapted by the authors from Japanese Pharmacopoeia, Korean Pharmacopoeia, European Pharmacopoeia, and Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ – тонкослойная хроматография.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography.

(специфическая реакция на первичную ароматическую аминогруппу (-NH₂)), а также ТСХ. Таким образом, в ГФ РФ количество испытаний для идентификации является наибольшим. Целесообразно рассмотреть вопрос о сокращении нормативных обязательных испытаний: например, исключить ТСХ или реакцию с диметиламинобензальдегидом.

Примеси в метоклопрамида гидрохлорида моногидрате в ГФ РФ и Ph. Eur. нормируются одинаково: примесь Е (ТСХ) – не более 0,5%, другие

примеси (ВЭЖХ) – не более 0,1%, сумма примесей – не более 0,2%. В USP (ВЭЖХ) примесь А, В, D – не более 0,15% каждая, любая другая примесь – не более 0,10%, сумма примесей – не более 0,50%. В IP (ВЭЖХ) любая единичная примесь – не более 0,15%, сумма примесей – не более 0,5%. В Int. Ph. используется полуколичественный метод ТСХ и менее жесткая норма – не более 1,0% (для каждой индивидуальной примеси). В отличие от метоклопрамида гидрохлорида гидрата в Ph. Eur. для метоклопрамида (основание) для примеси Е предусмотрена

Таблица 2. Фармакопейные требования к фармацевтической субстанции метоклопрамида гидрохлорида
Table 2. Compendial requirements for Metoclopramide hydrochloride drug substance

| Показатель качества Quality parameter | Фармакопея США United States Pharmacopoeia | Международная фармакопея International Pharmacopoeia | Государственная фармакопея Российской Федерации State Pharmacopoeia of the Russian Federation | Индийская фармакопея Indian Pharmacopoeia | Европейская фармакопея European Pharmacopoeia |
|--|---|--|--|---|--|
| Идентификация Identification | <ul style="list-style-type: none"> ИК-спектроскопия; качественная реакция на хлориды IR spectroscopy; qualitative reaction for chlorides | <ul style="list-style-type: none"> ИК-спектроскопия; УФ-спектроскопия (в диапазоне от 230 до 350 нм максимумы при 273 и 309 нм); реакция с 4-диметиламинобензальдегидом (желто-оранжевое окрашивание); реакция на хлориды. <p>Могут применяться либо методы А и D, либо методы В, С и D</p> <ul style="list-style-type: none"> IR spectroscopy; UV spectroscopy (in the range from 230 to 350 nm, maximum values observed at approximately 273 nm and 309 nm); reaction with 4-dimethylaminobenzaldehyde (yellow-orange color); reaction to chlorides. <p>Either Methods A and D, or Methods B, C, and D can be used</p> | <ul style="list-style-type: none"> ИК-спектроскопия; тонкослойная хроматография; реакция с диметиламинобензальдегидом (красновато-оранжевый осадок); реакция на хлориды <ul style="list-style-type: none"> IR spectroscopy; TLC; reaction with dimethylaminobenzaldehyde (reddish-orange precipitate); reaction to chlorides | <ul style="list-style-type: none"> УФ-спектроскопия (в диапазоне от 230 до 360 нм максимумы при 273 и 309 нм); реакция с диметиламинобензальдегидом; реакция на хлориды <ul style="list-style-type: none"> UV spectrophotometry (in the range from 230 to 360 nm, maximum values are observed at approximately 273 nm and 309 nm); reaction with dimethylaminobenzaldehyde; reaction to chlorides | <ul style="list-style-type: none"> pH (4,5–6,0); ИК-спектроскопия; реакция на хлориды. <p>Для аптек:</p> <ul style="list-style-type: none"> pH (4,5–6,0); тонкослойная хроматография; реакция на хлориды; реакция на первичные амины <ul style="list-style-type: none"> pH (4,5–6,0); IR spectroscopy; chloride test. <p>For pharmacies:</p> <ul style="list-style-type: none"> pH (4,5–6,0); TLC; chloride test; primary amine test |
| Примеси Impurities | <ul style="list-style-type: none"> Остаток при прокаливании ≤0,1%; органические примеси (ВЭЖХ): А, В, D ≤0,15%; любая неидентифицированная примесь ≤0,10%; сумма примесей ≤0,50% Residue on ignition: ≤0.1%; organic impurities (HPLC): A, B, D ≤0.15%; any unidentified impurity ≤0.10%; total impurities ≤0.50% | <p>ТСХ: любая примесь ≤1,0%</p> <p>TLC: any impurity ≤1.0%</p> | <p>ТСХ: примесь E ≤0,5%;</p> <p>ВЭЖХ: любая примесь ≤0,1%;</p> <p>сумма примесей ≤0,2%</p> <p>Impurity E (TLC): ≤0.5%;</p> <p>HPLC: any impurity ≤0.1%; total impurities ≤0.2%</p> | <p>ВЭЖХ: любая примесь ≤0,15%;</p> <p>сумма примесей ≤0,5%</p> <p>HPLC: any impurity ≤0.15%; total impurities ≤0.5%</p> | <ul style="list-style-type: none"> ТСХ: примесь E ≤0,5%; ВЭЖХ: любая неидентифицированная примесь ≤0,10%; сумма примесей ≤0,2% TLC: impurity E ≤0.5%; HPLC: any unidentified impurity ≤0.10%, total impurities ≤0.2% |

Таблица составлена авторами по данным Государственной фармакопей Российской Федерации; United States Pharmacopoeia; International Pharmacopoeia; Indian Pharmacopoeia; European Pharmacopoeia / The table was adapted by the authors from the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, United States Pharmacopoeia, International Pharmacopoeia, Indian Pharmacopoeia, and European Pharmacopoeia

Примечание. ТСХ — тонкослойная хроматография, ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография.

Технологические примеси: примесь А — 4-ацетамидо-5-хлор-N-[2-(диэтиламино)этил]-2-метоксибензамид, примесь В — метил-4-ацетамидо-5-хлор-2-метоксибензоат, примесь D — метил-4-ацетамидо-2-метоксибензоат.

Note. TLC, thin-layer chromatography; HPLC, high-performance liquid chromatography.

Process impurities: impurity A, 4-acetamido-5-chloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamide; impurity B, methyl 4-acetamido-5-chloro-2-methoxybenzoate; impurity D, methyl 4-acetamido-2-methoxybenzoate; impurities A, B, D, process impurities.

более мягкая норма – $\leq 0,5\%$; профиль примесей, определенный методом ВЭЖХ, совпадает для метоклопрамида гидрохлорида и метоклопрамида основания.

Дополнительные показатели контроля «Потеря в массе при высушивании» и «Сульфатная зола» контролируются во всех рассмотренных монографиях. Норма потери в массе при высушивании составляет $\leq 0,5\%$ во всех фармакопеях, кроме Ph. Eur., где регламентирована менее жесткая норма – $\leq 1,0\%$. Норма сульфатной золы во всех фармакопеях указана $\leq 0,1\%$. Показатели «Мышьяк» (≤ 2 ppm) и «Тяжелые металлы» (≤ 20 ppm) контролируются только ChP. В монографиях JP, KP и ChP указаны условия хранения: «В хорошо укупоренной упаковке», в то время как в Ph. Eur. подобная информация отсутствует.

На основании сравнительного анализа можно рекомендовать гармонизацию проекта фармакопейной статьи «Метоклопрамид основание» с монографией Европейской фармакопеи¹⁰. Это обусловлено подходом к выбору методов и условий испытаний, наличием критичных показателей и допустимых критериев приемлемости для оценки качества субстанции. В проект ФС рекомендуется включить следующие показатели:

- описание;
- идентификация (ИК-спектроскопия + температура плавления; для аптек: ТСХ + качественная реакция с диметиламинобензальдегидом);
- родственные примеси (примесь E – ТСХ, другие примеси – ВЭЖХ);
- потеря в массе при высушивании;
- сульфатная зола;
- микробиологическая чистота;
- остаточные органические растворители;
- количественное определение (неводное потенциометрическое титрование) [5];
- условия хранения (в хорошо укупоренной упаковке).

Для идентификации, помимо ИК-спектроскопии и определения температуры плавления, целесообразно предусмотреть ТСХ и качественную реакцию (реакция с диметиламинобензальдегидом) при проведении анализа в производственных аптеках в качестве методов, не требующих серьезного инструментального оформления. В ФС для метоклопрамида

гидрохлорида моногидрат рекомендовано сохранить в качестве методов идентификации ИК-спектроскопию + качественную реакцию на хлориды.

Фармакопейные требования к качеству метоклопрамида в лекарственной форме «таблетки»

Требования к качеству метоклопрамида гидрохлорида моногидрата в лекарственной форме «таблетки» описаны в монографиях Metoclopramide tablets USP, BP, IP. Требования к качеству препарата в ЛФ «таблетки», содержащие метоклопрамида основание, описаны в монографиях Metoclopramide tablets JP, ChP (табл. 3).

УФ-спектр, зарегистрированный в растворе метоклопрамида гидрохлорида (IP) и метоклопрамида основания (JP), имеет 2 максимума (273 и 309 нм; 270–274 и 306–310 нм соответственно), в ChP для метоклопрамида основания указывается максимум поглощения при длине волны 308 нм и минимум – при длине волны 290 нм. УФ-детектирование при количественном определении осуществляется при разных длинах волн: метоклопрамида гидрохлорида 215 и 305 нм и метоклопрамида основания 275 и 308 нм.

Подход к контролю примесей в таблетках, содержащих метоклопрамида основание и метоклопрамида гидрохлорид, различается. В ChP и JP контроль примесей в таблетках метоклопрамида основания не регламентирован, тогда как остальные фармакопеи в препаратах солевой формы обязуют контролировать любую единичную примесь ($\leq 0,5\%$) (USP, BP, IP), и BP дополнительно устанавливает требования к сумме примесей ($\leq 1,5\%$). Согласно Решению Коллегии ЕЭК¹¹ примеси с содержанием $\geq 0,2\%$ должны быть идентифицированы (при максимальнойточной дозе 30 мг).

Сравнительный анализ требований JP, USP, IP, ChP и BP выявил различные подходы в условиях проведения испытаний по показателю «Растворение». Так, JP руководствуется общими требованиями (устанавливаются отдельно при регистрации препарата), в отличие от стандартизированного подхода USP и IP, предусматривающего конкретные условия проведения испытания и нормы, что может обеспечить большую воспроизводимость результатов. ChP придерживается более жестких

¹⁰ Решение Коллегии ЕЭК от 22.09.2015 № 119 «О Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза».

¹¹ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств метоклопрамида

Таблица 3. Требования к качеству лекарственного препарата метоклопрамида в лекарственной форме «таблетки»

Table 3. Compendial requirements for Metoclopramide tablets

| Показатель качества Quality parameter | Индийская фармакопея. Таблетки метоклопрамида гидрохлорид Indian Pharmacopoeia. Metoclopramide hydrochloride tablets | Американская фармакопея. Таблетки метоклопрамида гидрохлорид United States Pharmacopoeia. Metoclopramide hydrochloride tablets | Британская фармакопея. Таблетки метоклопрамида гидрохлорид British Pharmacopoeia. Metoclopramide hydrochloride tablets | Фармакопея КНР. Таблетки метоклопрамида Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. Metoclopramide base tablets | Японская фармакопея. Таблетки метоклопрамида основание Japanese Pharmacopoeia. Metoclopramide base tablets |
|--|---|---|--|---|---|
| Идентификация Identification | ВЭЖ HPLC | ВЭЖ с диодно-матричным детектором HPLC with diode array detector | ВЭЖ HPLC | ВЭЖ HPLC | - |
| | Качественная реакция Identification test | Цветная реакция с 4-диметил-тиламинобензальдегидом (специфическая реакция на первичную ароматическую аминогруппу (-NH ₂)) Color reaction with 4-dimethylaminobenzaldehyde (specific reaction for the primary aromatic amino group (-NH ₂)) | Цветная реакция с 4-диметил-аминобензальдегидом (специфическая реакция на первичную ароматическую аминогруппу (-NH ₂)) Color reaction with 4-dimethylaminobenzaldehyde (specific reaction for the primary aromatic amino group (-NH ₂)) | Цветная реакция с серной кислотой (специфическая реакция на индол или его производные) Color reaction with sulfuric acid (specific reaction for indole or its derivatives) | Цветная реакция с 4-диметил-тиламинобензальдегидом (специфическая реакция на первичную ароматическую аминогруппу (-NH ₂)) Color reaction with 4-dimethylaminobenzaldehyde (specific reaction for the primary aromatic amino group (-NH ₂)) |
| Растворение Dissolution | УФ-спектрометрия UV spectrometry | УФ-спектрометрия (максимумы при 273 и 309 нм) UV spectrophotometry (maximum values at 273 nm and 309 nm) | - | УФ-спектрометрия (максимум при 270–274 нм и минимум – при 290 нм) UV spectrophotometry (maximum value at wavelength of 308 nm, minimum – at wavelength of 290 nm) | УФ-спектрофотометрия (максимумы при 270–274 нм и при 306–310 нм) UV spectrophotometry (maximum values between 270–274 nm and between 306–310 nm) |
| | Не менее 75% (Q) в течение 30 мин от заявленного количества Not less than 75% (Q) within 30 min of the declared quantity | Не менее 75% (Q) в течение 30 мин от заявленного количества Not less than 75% (Q) within 30 min of the declared quantity | Не менее 75% (Q) в течение 30 мин от заявленного количества Not less than 75% (Q) within 30 min of the declared quantity | Не менее 80% (Q) в течение 30 мин от заявленного количества Not less than 80% (Q) within 30 min of the declared quantity | Требования к растворению определяются регулирующими органами Японии и указываются в спецификации конкретного препарата Dissolution requirements are determined by the Japanese regulatory authorities and are listed in the specifications of the given registered product |

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

| Показатель качества Quality parameter | Индийская фармакопея. Таблетки метоклопрамида гидрохлорид <i>Indian Pharmacopoeia. Metoclopramide hydrochloride tablets</i> | Американская фармакопея. Таблетки метоклопрамида гидрохлорид <i>United States Pharmacopoeia. Metoclopramide hydrochloride tablets</i> | Британская фармакопея. Таблетки метоклопрамида гидрохлорид <i>British Pharmacopoeia. Metoclopramide hydrochloride tablets</i> | Фармакопея КНР. Таблетки метоклопрамида основание <i>Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. Metoclopramide base tablets</i> | Японская фармакопея. Таблетки метоклопрамида основание <i>Japanese Pharmacopoeia. Metoclopramide base tablets</i> |
|--|--|--|---|---|---|
| Условия испытания «Растворение» Test Method (for Dissolution) | Среда – вода; объем 900 мл; аппарат: корзинка (аппарат 1); скорость 50 об/мин; длительность выдерживания 30 мин; УФ-детектирование при ~309 нм <i>Medium: water; volume: 900 mL; apparatus: basket (apparatus 1); speed: 50 rpm; time: 30 min; detection: UV at ~309 nm</i> | Среда – вода; объем 900 мл; аппарат: корзинка (аппарат 1); скорость 50 об/мин; длительность выдерживания 30 мин; УФ-детектирование при ~309 нм <i>Medium: water; volume: 900 mL; apparatus: basket (apparatus 1); speed: 50 rpm; time: 30 min; detection: UV at ~309 nm</i> | Среда – раствор хлороводородной кислоты (pH≈1,24); объем 500 мл (для 5 мг) или 900 мл (для 10 мг); аппарат корзинка (метод 1); скорость 100 об/мин; длительность выдерживания 30 мин; УФ-детектирование при 308 нм <i>Medium: hydrochloric acid solution (pH≈1.24); volume: 500 mL (for 5 mg) or 900 mL (for 10 mg); apparatus: basket (method 1); speed: 100 rpm; time: 30 min; detection: UV at 308 nm</i> | Среда – раствор хлороводородной кислоты (pH≈1,24); объем 500 мл (для 5 мг) или 900 мл (для 10 мг); аппарат корзинка (метод 1); скорость 100 об/мин; длительность выдерживания 30 мин; УФ-детектирование при 308 нм <i>Medium: hydrochloric acid solution (pH≈1.24); volume: 500 mL (for 5 mg) or 900 mL (for 10 mg); apparatus: basket (method 1); speed: 100 rpm; time: 30 min; detection: UV at 308 nm</i> | Требования к раствору определены регулирующими органами Японии и указываются в спецификации конкретного зарегистрированного продукта <i>Dissolution requirements are determined by the Japanese regulatory authorities and are listed in the specification of the given registered product</i> |
| Примеси Impurities | ВЭЖХ. Любая единичная примесь ≤0,5% HPLC. Any single impurity ≤ 0.5% | ВЭЖХ. Любая единичная примесь ≤0,5% HPLC. Any single impurity ≤ 0.5% | ВЭЖХ. Любая примесь ≤0,5%; сумма примесей ≤1,5% HPLC. Any impurity ≤0.5%; total impurities ≤1.5% | – | – |
| Количественное определение, % от заявленного содержания Assay, % of the label content | 90,0–110,0 | 90,0–110,0 | 90,0–110,0 | 90,0–110,0 | 95,0–105,0 |
| Условия испытания «Количественное определение» Test Method (for Assay) | ВЭЖХ (колонок C18 (20×4,6 см, 5 мкм); pH подвижной фазы 3,8; УФ-детектирование при 305 нм) HPLC (column: C18 (20×4,6 cm, 5 μm); mobile phase: pH 3,8, UV at 305 nm) | ВЭЖХ (колонок L1 C18 (25 см × 4,6 мм, 5 мкм); pH подвижной фазы 6,5; УФ-детектирование при 215 нм) HPLC (column: L1 C18 (25 cm × 4,6 mm, 5 μm); mobile phase: pH 6.5; UV at 215 nm) | ВЭЖХ (колонок стальная, 15 см × 4,6 мм, C18 (Novapak C18, 4 мкм); pH подвижной фазы 3,8; УФ-детектирование при 305 нм) HPLC; (column: stainless steel, 15 cm × 4,6 mm, C18 (Novapak C18, 4 μm); mobile phase: pH 3.8; UV at 305 nm) | ВЭЖХ (колонок C18 (октадецилсилановая); pH подвижной фазы 4,0; УФ-детектирование при 275 нм) HPLC (column: C18 (octadecylsilane); mobile phase: pH 4.0; UV at 275 nm) | УФ-спектрофотометрия (растворитель 0,1 М HCl; детектирование при 308 нм) UV spectrophotometry; solvent: 0.1 M HCl; detector: UV at 308 nm |

Таблица составлена авторами по данным Indian Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia / The table was adapted by the authors from Indian Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, and Japanese Pharmacopoeia

Примечание. «–» – показатель в монографии не включен; ВЭЖХ/HPLC или ВЭЖХ с диодно-матричным детектором – высокоэффективная жидкостная хроматография или высокоэффективная жидкостная хроматография с диодно-матричным детектором; УФ-спектрофотометрия – абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях.
Note. –, not standardised; HPLC / HPLC with diode array detector; high-performance liquid chromatography or HPLC with diode array detector; UV spectrophotometry, absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible range.

требований к оценке растворения по сравнению с USP и IP, делая акцент на повышенном контроле биофармацевтических характеристик лекарственных форм.

При оценке количественного содержания действующего вещества USP, IP, ChP и BP применяют сходные допустимые пределы и методы анализа (ВЭЖХ), что указывает на согласованный подход к нормам. В JP зафиксирован более узкий диапазон допустимых значений, однако метод анализа совпадает с указанным в вышеупомянутых фармакопеях.

Таблетки метоклопрамида чувствительны к свету, поэтому фармакопейные документы оговаривают специальные условия хранения: ChP и JP рекомендуют хранение в плотно закрытых контейнерах; USP – в плотно закрытых светозащитных контейнерах при контролируемой комнатной температуре; IP и BP – в защищенном от света месте, при этом IP дополнительно требует защиты от влаги.

Сравнение требований к таблеткам метоклопрамида на основе спецификаций и нормативных документов производителей приведено в *таблице 4 Требования к лекарственным препаратам «метоклопрамид таблетки» производителей фармацевтической продукции* (опубликована на сайте журнала)¹².

Все 6 производителей используют в качестве действующего вещества при производстве лекарственной формы метоклопрамида гидрохлорида моногидрат, в технологическом процессе производства в качестве растворителя на этапе влажной грануляции используют воду, в связи с чем контроль остаточных органических растворителей отсутствует. Методы анализа, используемые при контроле качества, также сходные.

ВЫВОДЫ

На основании сравнительного анализа фармакопейных требований предложен подход к формированию требований к качеству лекарственных средств метоклопрамида (субстанции

и лекарственного препарата в форме «таблетки»). Основой нормирования любой единичной примеси и суммы примесей предложено использовать подход Британской фармакопеи.

При оценке качества фармацевтических субстанций метоклопрамида целесообразно включение монографии на метоклопрамид основание в ГФ РФ (профиль примесей метоклопрамида в форме основания и в солевой форме практически одинаков). ФС на субстанции метоклопрамид основание и метоклопрамида гидрохлорид позволит включить в ГФ РФ ФС на лекарственные препараты, изготовленные из обеих фармацевтических субстанций.

При оценке качества лекарственных препаратов в лекарственной форме «таблетки» для идентификации действующего вещества возможно использование метода ВЭЖХ с диодно-матричным детектором либо комбинации двух методов: ВЭЖХ и УФ-СФМ.

Поскольку метоклопрамида гидрохлорид имеет высокую биодоступность, производители лекарственных средств могут рассматривать различные условия проведения испытаний по показателю «Растворение» при разработке и подготовке спецификаций и нормативного документа по качеству на лекарственный препарат «метоклопрамид таблетки» (например, аппарат «вращающаяся корзинка», среда растворения – вода, с нормой «не менее 75% (Q) от заявленного количества в течение 30 мин»). Если состав лекарственного препарата содержит метоклопрамид основание, можно использовать в качестве среды растворения раствор хлороводородной кислоты (9 мл до 1000 мл, pH – 1,24). Анализ количественного содержания действующего вещества и профиля контролируемых примесей в лекарственных препаратах «метоклопрамид» возможен с помощью метода ВЭЖХ, при этом максимальный уровень содержания неспецифицированных (неидентифицированных) примесей, согласно требованиям ГФ РФ и нормативно-правовых документов ЕАЭС, не должен превышать 0,2%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пахомович СС, Чепинога ОА, Солодков МВ. К вопросу о развитии импортозамещения в фармацевтической промышленности. *Известия Байкальского государственного университета*. 2024;34(2):379–88. Pakhomovich SS, Chepinoga OA, Solodkov MV. On the issue of the development of import substitution in the pharmaceutical industry. *Bulletin of the Baikal State University*. 2024;34(2):379–88 (In Russ.). [https://doi.org/10.17150/2500-2759.2024.34\(2\).379-388](https://doi.org/10.17150/2500-2759.2024.34(2).379-388)
2. Parkash M, Shoaib MH, Sikandar M, et al. Formulation development, characterization, and mechanistic PBPK modeling of metoclopramide loaded halloysite nanotube (HNT) based drug-in-adhesive type transdermal drug delivery system. *Sci Rep*. 2024;14:28512. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80089-8>
3. Wolfes J, Ellermann C, Burde S, et al. Proarrhythmic potential of metoclopramide in a sensitive whole-heart model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;128(6):741–6. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13567>

¹² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-152-162-table>

4. Egerton-Warburton D, Meek R, Mee MJ, Braitberg G. Antiemetic use for nausea and vomiting in adult emergency department patients: randomized controlled trial comparing ondansetron, metoclopramide, and placebo. *Ann Emerg Med.* 2014;64(5): 526–32. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.03.017>
5. Devi OZ, Basavaiah K, Vinay KB. Application of potassium permanganate to spectrophotometric assay of metoclopramide hydrochloride in pharmaceuticals. *J Appl Spectrosc.* 2012;78:873–83. <https://doi.org/10.1007/s10812-012-9547-9>

Дополнительная информация. Таблица 4 размещена на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-152-162-table>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.И. Панова – идея, разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Л. Изганина – систематизация и анализ нормативных требований, сбор данных литературы, участие в обсуждении материалов и написании текста рукописи; А.С. Ворожейкин, О.Н. Зайцева – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, составление табличного материала, написание текста рукописи.

Additional information. Table 4 is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-2-152-162-table>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Lyudmila I. Panova* conceptualized the study, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication. *Lyubov Izganina* systematized and analyzed regulatory requirements, collected literature data, participated in discussing the materials and drafting the manuscript. *Alexander S. Vorozheykin, Olga N. Zaitseva* collected, analyzed and interpreted literature data, drafted the tables and the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Панова Людмила Ивановна / *Lyudmila I. Panova*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>

Изганина Любовь / *Lyubov Izganina*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9255-0828>

Ворожейкин Александр Сергеевич / *Alexander S. Vorozheykin*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6584-2722>

Зайцева Ольга Николаевна / *Olga N. Zaitseva*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1425-5306>

Поступила 08.10.2025

После доработки 26.01.2026

Принята к публикации 11.02.2026

Received October 8, 2025

Revised January 26, 2026

Accepted February 11, 2026