**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Железа (III) гидроксид полимальтозат +**  |  | **ФС** |
| **Фолиевая кислота, капсулы** ***Ferri hydroxydum polymaltosatum +*** |  |  |
| ***Acidum Folicum, capsulae*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота, капсулы. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

 Содержит железо(III) гидроксид полимальтозат [Fe(OH)3]n{(C6H10O5)m}a в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества Железо(III)-иона Fe3+ и не менее 90,0 % и не более 150,0 % от заявленного количества Фолиевой кислоты C19H19N7O6.

**Описание.** Содержание раздела должно соответствовать требованиям ОФС «Капсулы».

**Подлинность**

***Высокоэффективная жидкостная хроматография***

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, описанного в разделе «Количественное определение», должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца фолиевой кислоты.

***Качественные реакции***

*1.* Содержимое нескольких капсул, эквивалентное 500 мг железа, растворяют в 10 мл воды, размешивая в течение 15 мин при температуре 70 °С, и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. К 1 мл фильтрата прибавляют 10 мл воды и 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Далее охлаждают, добавляют 7 мл аммиака раствора 13,5 М и фильтруют. Осадок железа (III) гидроксида промывают 10 мл воды, затем, растворяют в 7 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и доводят водой до объема 20 мл. К 3 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 1 мл калия тиоцианата раствора 9,7 %. Должно наблюдаться красное окрашивание.

*2.* К 1 мл раствора, полученного в результате качественной реакции 1, прибавляют 5 мл пентанолаили эфира, перемешивают путем встряхивания и позволяют отстояться органическому слою. Затем прибавляют 5 мл ртути (II)хлорида раствора 5,4 %. Должно наблюдаться исчезновение красного окрашивания (*железо*).

Однородность массы. В соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Распадаемость. Не более 30 мин. Определение проводят с использованием дисков в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**Свободное железо.** Точную навеску содержимого нескольких капсул, эквивалентную 500 мг железа, растворяют в 50 мл воды, перемешивая в течение 15 мин при температуре 70 °С, и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 4 мл воды и 1 мл аммиака раствора 5 М. Не должно образоваться коричневого осадка.

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

**Количественное определение**

***Фолиевая кислота***

Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Ацетатный буферный раствор рН 6,5.* Около 13,6 г (точная навеска) натрия ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 800 мл воды, устанавливают pH раствора до 6,5 уксусной кислотой ледяной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза.* Ацетатный буферный раствор – метанол – ацетонитрил 900:50:50.

Смешивают натрия ацетата буферный раствор, метанол и ацетонитрил в соотношении 900:50:50. Полученную смесь фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Растворитель.* 2,5 мл раствора тетраметиламмония гидроксида (25 % в метаноле) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора 2-пропанолом до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка содержимого капсул, эквивалентную около 5,5 мг фолиевой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют около 15 мл дихлорметана и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин. Далее прибавляют 160 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения колбы объем раствора доводят тем же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют при 2500 об/мин в течение 15 мин. Отбирают пипеткой 10,0 мл надосадочной жидкости и переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца фолиевой кислоты.* Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца фолиевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют около 5 мл дихлорметана и обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин. Далее добавляют около 80 мл растворителя и обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. После охлаждения колбы доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

*Условия хроматографирования*

Хроматографическая колонка 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный (С18), 5 мкм;

Температура колонки 25 ºС;

Режим хроматографирования изократический;

Скорость потока

подвижной фазы 1,0 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический, 280 нм;

Объем вводимой пробы 20 мкл.

Хроматографируют раствор стандартного образца фолиевой кислоты и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограммах раствора стандартного образца фолиевой кислоты выполняются следующие условия:

– *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику фолиевой кислоты, должна быть не менее 4000теоретических тарелок;

– *фактор асимметрии* (*AS*)*,* рассчитанный для пика фолиевой кислоты, должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика, рассчитанное при повторных введениях раствора стандартного образца фолиевой кислоты должно быть не более 2,0 %.

Содержание фолиевой кислоты в процентах от заявленного количества (X) в препарате вычисляют по формуле:

X = $\frac{S ∙ a\_{o }∙2 ∙200 ∙ 25 ∙ G ∙P}{S\_{o}∙a ∙ 10 ∙50 ∙100∙L}$ ,

где: *S* – площадь пика фолиевой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

*S0* – площадь пика фолиевой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

*a0* – навеска стандартного образца фолиевой кислоты, мг;

*a* – навеска содержимого капсул, мг;

*G* – средняя масса содержимого капсулы, мг;

*Р* – содержание основного вещества в стандартном образце фолиевой кислоты, %;

 *L* – заявленное количество фолиевой кислоты, мг;

***Железо***

Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску порошка содержимого нескольких капсул, эквивалентную 100 мг железа, помещают в коническую колбу, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 5 мл азотной кислоты концентрированной, 100 мл воды и кипятят в течение 90 мин. Затем раствор охлаждают со льдом в течение 5-10 мин, далее добавляют 10 г мочевины, 5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 15 мл калия йодида раствора 20 % и перемешивают. Полученный раствор оставляют в темном месте на 10-15 мин, затем титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания. В качестве индикатора используют крахмала раствор 1 %.

 1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,005585 г железа (III) Fe3+.

 **Хранение.** В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств».