**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Магния карбонат гидрат+Магния лактат дигидрат+Пиридоксина гидрохлорид+Фолиевая кислота+Цианокобаламин, таблетки шипучие** |  | **ФС** |
| **Magnesii carbonas hydricus+Magnesii lactas dihydricus+Pyridoxini hydrochloridum+Acidum Folicum+Cyanocobalaminum, tabulettae effervescentes** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Магния карбонат гидрат+Магния лактат дигидрат+Пиридоксина гидрохлорид+Фолиевая кислота+Цианокобаламин, таблетки шипучие. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Препарат содержит от заявленного количества:

– не менее 89,0 % и не более 120,0 % магния (в виде магния лактата дигидрата C6H10MgO6·2Н2О и магния карбоната гидрата),

– не менее 90,0 % и не более 110,0 % пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCI;

– не менее 85,0 % и не более 115,0 % фолиевой кислоты C19H19N7O6;

– не менее 85,0 % и не более 115,0 % цианокобаламина C63H88CoN14O14P.

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

**Подлинность**

*ВЭЖХ*. Определение проводят методом ВЭЖХ по разделу «Количественное определение» в соответствии с ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемых растворовпиридоксина гидрохлорида, фолиевой кислоты должно соответствовать времени удерживания пика основного вещества на хроматограмме раствора соответствующего стандартного образца.

Качественная реакция. Навеску препарата, эквивалентную около 50 мг магния, растворяют в 25 мл воды, фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 7-20 мкм. 1 мл полученного раствора должен давать характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

Микробиологический метод. Определение проводится в соответствии ОФС «Определение содержания витаминов в многокомпонентных лекарственных препаратах микробиологическим методом» (определение количественного содержания витаминов чашечным методом).

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

Распадаемость. В соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

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

**Количественное определение**

Пиридоксина гидрохлорид

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—калия ацетата раствор 0,1М 5: 95. Подвижную фазу фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мм и дегазируют.

*Калия ацетата раствор 0,1М.* 9,8 г калия ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 950 мл воды, доводят рН раствора до значения 4,7 уксусной кислотой разведенной 30 %, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 2 мг пиридоксина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 30 мл калия ацетата раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Объем раствора доводят тем же растворителем до метки, перемешивают, фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида (0,04**мг/мл).* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида помещают мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл калия ацетата раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Объем раствора доводят тем же растворителем до метки, перемешивают. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора калия ацетата раствором 0,1 М до метки, перемешивают, фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 278 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

*Время удерживания* пика пиридоксина – около 4 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора пиридоксина:

* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику пиридоксина, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок.
* *фактор асимметрии (As)* пика пиридоксина должен быть не более 1,5;
* *относительное стандартное отклонение* площади пика пиридоксина должно быть не более 2 % (6 определений);

Содержание пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCI в препарате в процентах от заявленного количества(*Х*) вычисляют по формуле:

*X* = $\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }∙ 5∙ 50∙G∙P}{S\_{o}∙ a∙ 50∙50 ∙L}$ = $\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }∙G∙P}{S\_{o}∙ a∙ 10 ∙L}$ ,

где: *S1*– площадь пика пиридоксина на хроматограмме испытуемого раствора;

*S0* – площадь пика пиридоксина на хроматограмме стандартного раствора;

*a0* – навеска стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, мг;

*a –* навеска порошка растертых таблеток, г;

*G –* средняя масса одной таблетки, г;

*Р* – содержание основного вещества в стандартном образце пиридоксина гидрохлорида, %;

 *L* – заявленное количество пиридоксина гидрохлорида, мг/таб.

Фолиевая кислота

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

*Подвижная фаза (ПФ).* 5,1 г тетрабутиламмония дигидрофосфата, 3,14 г натрия дигидрофосфата дигидрата и 4,96 г динатрия гидрофосфата безводного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 830 мл воды, прибавляют 170 мл метанола, перемешивают, фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм, дегазируют.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 0,6 мг фолиевой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 80 мл воды, 3 мл аммиака раствора концентрированного 25 %, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца фолиевой кислоты.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца фолиевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 30 мл воды, 0,5 мл аммиака раствора концентрированного 25 %, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. Объем раствора доводят водой до метки, перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 283 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика фолиевой кислоты |

*Время удерживания* пика фолиевой кислоты – около 9 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца фолиевой кислоты и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца фолиевой кислоты:

* *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику фолиевой кислоты, должна быть не менее 3000 теоретических тарелок.
* *фактор асимметрии пика (As)* фолиевой кислоты должен быть не более 1,5;
* *относительное стандартное отклонение* площади пика пиридоксина должно быть не более 2 % (6 определений);

Содержание фолиевой кислоты C19H19N7O6 в препарате в процентах от заявленного количества(*Х*) вычисляют по формуле:

*X* = $\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }∙ 1∙ 200∙G∙P}{S\_{o}∙ a∙ 50∙200 ∙L}$ = $\frac{S\_{1} ∙ a\_{o }∙G∙P}{S\_{o}∙ a∙ 50 ∙L}$ ,

где: *S1*– 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 порошка растертых таблеток, г;

*G –* средняя масса одной таблетки, г;

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

 *L* – заявленное количество фолиевой кислоты в таблетке, мг.

*Цианокобаламин*

Определение проводят микробиологическим методом в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания витаминов в многокомпонентных лекарственных препаратах микробиологическим методом» (определение количественного содержания витаминов чашечным методом).

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 1 мкг цианокобаламина, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в 5 мл воды, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора натрия цитрата раствором 1 %, перемешивают.

Содержание цианокобаламина C63H88CoN14O14P в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

*X* = $\frac{C ∙ 10 ∙ 10 ∙ G∙ 100 }{a ∙5 ∙1000 ∙L}$ ,

где: *С* – содержание цианокобаламина в испытуемом растворе, определенная с помощью калибровочного графика, мкг/мл;

*a* – навеска препарата, г;

*G –* средняя масса таблетки, г;

*L* – заявленное количество цианокобаламина в таблетке, мг.

*Магний*

Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 100 мг магния лактата дигидрата (содержит около 11,7 мг магния) и 50 мг магния карбоната гидрата (содержит около 12,82 мг магния) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 20 мл воды, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 50,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 250 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0, перемешивают, прибавляют 50 мг индикаторной смеси эриохрома чёрного Т, нагревают до 40 ºС и титруют при этой температуре 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода окраски из фиолетовой в интенсивно-синюю.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 2,431 мг магния.

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