МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ацетилсалициловая кислота+[Магния гидроксид], таблетки** |  | **ФС** |
| **Ацетилсалициловая кислота+[Магния гидроксид], таблетки** |  |  |
| **Acidum acetylsalicylicum+[Magnesii hydroxydum], tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ацетилсалициловая кислота+[магния гидроксид], таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит от заявленного количества:

- ацетилсалициловую кислоту С9Н8O4 – не менее 95,0 % и не более 105,0 %;

- магния гидроксид Mg(OH)2 – не менее 95,0 % и не более 105,0 %.

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

**Подлинность**

***Ацетилсалициловая кислота.*** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ацетилсалициловой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты (раздел «Количественное определение»).

***Магния гидроксид.*** *Качественная реакция.* К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей 65 мг магния гидроксида, прибавляют 5,0 мл воды, 2,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, кипятят в течение 20 с и фильтруют. К полученному фильтрату прибавляют 2,0 мл аммиака раствора 2 М. После отстаивания смеси в течение 8–10 ч должен образоваться белый осадок, растворимый в аммония хлорида растворе 10,7 %.

**Распадаемость.** Не более 30 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество ацетилсалициловой кислоты, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Среда растворения.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 1,802 г натрия ацетата безводного, прибавляют 1,7 мл уксусной кислоты ледяной, растворяют в воде, при необходимости доводят рН полученного раствора уксусной кислотой ледяной или натрия гидроксида раствором 2 М до 4,50±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл полученного фильтрата, прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят водой до ожидаемой концентрации салициловой кислоты около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца салициловой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 23 мг (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 9,0 мл полученного раствора, прибавляют 2,5 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

Перед измерением оптической плотности растворы выдерживают в течение около 30 мин.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца салициловой кислоты на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 296 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество ацетилсалициловой кислоты С9Н8O4, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P·20∙500·9·180,16}{A\_{0}∙L·3·100·100·138,12}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙3·180,16}{A\_{0}∙L·138,12} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца салициловой кислоты; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца салициловой кислоты, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание салициловой кислоты в стандартном образце салициловой кислоты, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилсалициловой кислоты в одной таблетке, мг; |
|  | *180,16* | − | молекулярная масса ацетилсалициловой кислоты; |
|  | *138,12* | − | молекулярная масса салициловой кислоты. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (Q) от заявленного количества ацетилсалициловой кислоты С9Н8O4.

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

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 1,0 мл триэтиламина и 1,35 мл фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде и доводят рН раствора фосфорной кислоты раствором 2 М до 2,0±0,1. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 2000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Раствор фосфорной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 2000 мл помещают 13,5 мл фосфорной кислоты концентрированной и доводят объём водой до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—раствор фосфорной кислоты 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,75 г ацетилсалициловой кислоты, прибавляют 90 мл растворителя, встряхивают на шейкере при 200 об/мин в течение 30 мин, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца ацетилсалициловой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 37,5 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилсалициловой кислоты, прибавляют 20 мл растворителя, встряхивают на шейкере при 200 об/мин в течение 30 мин и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца салициловой кислоты (А).* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца салициловой кислоты, прибавляют 200 мл растворителя, встряхивают на шейкере при 200 об/мин в течение 30 мин и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца салициловой кислоты (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца салициловой кислоты (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца ацетилсалицилсалициловой кислоты и около 5 мг (точная навеска) стандартного образца салицилсалициловой кислоты, прибавляют 200 мл растворителя, встряхивают на шейкере при 200 об/мин в течение 30 мин и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты, 0,9 мл раствора стандартного образца салициловой кислоты (А) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12,5 мг стандартного образца ацетилсалициловой кислоты, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель фенилгексилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Температура образца | 15 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 285 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин.  |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор, раствор стандартного образца салициловой кислоты (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ацетилсалициловая кислота – 1 (около 4,1 мин); салициловая кислота – около 1,1; ацетилсалицилсалициловая кислота – около 1,5; салицилсалициловая кислота – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ацетилсалициловой кислоты должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: ацетилсалицилсалициловая кислота – 2,62; салицилсалициловая кислота – 1,41.

Содержание салициловой кислоты в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·100·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·3·250·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·1,5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика салициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика салициловой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца салициловой кислоты (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца салициловой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание салициловой кислоты в стандартном образце салициловой кислоты, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилсалициловой кислоты в одной таблетке, мг. |

Содержание ацетилсалицилсалициловой кислоты в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·100·2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·3·250·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·0,6} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ацетилсалицилсалициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика ацетилсалицилсалициловой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ацетилсалицилсалициловой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание ацетилсалицилсалициловой кислоты в стандартном образце ацетилсалицилсалициловой кислоты, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилсалициловой кислоты в одной таблетке, мг. |

Содержание салицилсалициловой кислоты в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·100·2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·3·250·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·0,6} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика салицилсалициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика салицилсалициловой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца салицилсалициловой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание салицилсалициловой кислоты в стандартном образце салицилсалициловой кислоты, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилсалициловой кислоты в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- салициловая кислота – не более 2,0 %;

- ацетилсалицилсалициловая кислота – не более 1,0 %;

- салицилсалициловая кислота – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей (кроме салициловой кислоты) – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 % от суммы площадей всех пиков.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**

***1. Ацетилсалициловая кислота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца ацетилсалициловой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты, полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца ацетилсалициловой кислоты и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии пика (AS)*ацетилсалициловой кислоты должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетилсалициловой кислоты должно быть не более 2,1 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ацетилсалициловой кислоты, должна составлять не менее 12000 теоретических тарелок.

 Содержание ацетилсалициловой кислоты С9Н8O4 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·100·3}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·3·25·20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·20}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ацетилсалициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика ацетилсалициловой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца ацетилсалициловой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание ацетилсалициловой кислоты в стандартном образце ацетилсалициловой кислоты, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество ацетилсалициловой кислоты в одной таблетке, мг. |

***2. Магния гидроксид.*** Определение проводят методом ААС («ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Растворитель А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 35 г азотной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до метки.

*Растворитель Б.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,5 г лантана(III) оксида, растворяют в 200 мл смеси, состоящей из воды и 8,5 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 15 мг магния гидроксида, прибавляют 5 мл воды, отстаивают 10 мин и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин. К полученной смеси прибавляют 10,0 мл растворителя А, тщательно перемешивают, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, прибавляют 1,0 мл азотной кислоты концентрированной, перемешивают, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 5 мин, прибавляют 20,0 мл растворителя А, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора растворителем Б до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Стандартный раствор магния 10 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора магния 1 мг/мл и доводят объём раствора растворителем А до метки.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 100 мл помещают стандартный раствор магния 10 мкг/мл в количествах: 1,5; 2,5; 3,5; 4,5 и 5,0 мл, доводят объём растворов растворителем Бдо метки (получают растворы с содержанием магния соответственно 0,15; 0,25; 0,35; 0,45 и 0,5 мкг/мл). Срок годности растворов – 24 ч.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | Лампа для определения магния; |
| Атомизация | воздушно—ацетиленовое пламя;  |
| Длина волны | 285,2 нм. |

Определяют эффективные значения атомной абсорбции испытуемого раствора и калибровочных растворов. По калибровочной кривой рассчитывают концентрацию магния гидроксида в препарате.

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».