**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лимонная кислота+Янтарная кислота, таблетки растворимые** |  | **ФС**  |
| **Лимонная кислота+Янтарная кислота, таблетки растворимые** |  |  |
| **Acidum citricum+Acidum succinicum, tabulettaе solubiles** |  | **Взамен ФС 42-3091-94** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат лимонная кислота + янтарная кислота, таблетки растворимые. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит от заявленного количества:

- лимонной кислоты моногидрат С6H8О7·H2О – не менее 90,0 % и не более 110,0 %;

 - янтарной кислоты C4H6O4 – не менее 90,0 % и не более 110,0 %.

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

***Подлинность***

1. *ТСХ.* Основные зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по величине и окраске должны соответствовать зонам адсорбции на хроматограммах растворов стандартных образцов лимонной кислоты и янтарной кислоты (раздел «Родственные примеси»).
2. *Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 50 мг лимонной кислоты, помещают в колбу, растворяют в 5 мл воды, нейтрализуют натрия гидроксида раствором 1 М по универсальной индикаторной бумаге. Раствор должен давать характерную реакцию А на цитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).
3. *Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,1 г лимонной кислоты, помещают в колбу, растворяют в 5 мл уксусного ангидрида, раствор должен давать характерную реакцию Б на цитраты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).
4. *Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 15 мг янтарной кислоты, помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мг резорцина, 0,1 мл серной кислоты концентрированной. Нагревают до появления красно-коричневого окрашивания, после охлаждения раствора прибавляют 0,1 мл воды и доводят натрия гидроксида раствором 0,1 М до щелочной реакции по универсальной индикаторной бумаге. После прибавления 20 мл воды должно появиться оранжево-желтое окрашивание с интенсивно желто-зеленой флуоресценцией (янтарная кислота).

**Распадаемость.** В соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» способ 1, методом титриметрии в условиях испытания «Количественное определение».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ****).*** Аммиака раствор концентрированный 25 %—вода—спирт 90 % 12:16:95.

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг лимонной кислоты, помещают в колбу, растворяют в 2 мл воды при интенсивном встряхивании в течение 5 мин и фильтруют.

*Раствор стандартного образца лимонной кислоты.* В мерную колбувместимостью 10 млпомещают 0,25 г стандартного образца лимонной кислоты, растворяют в воде при интенсивном встряхивании в течение 5 мин и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца янтарной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 2 мл помещают 0,2 г стандартного образца янтарной кислоты, растворяют в воде при интенсивном встряхивании в течение 5 мин и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца янтарной кислоты и 5 мл раствора стандартного образца лимонной кислоты, доводят объём раствора водой до метки.

*Реактив для детектирования.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3 мл бромтимолового синего спиртового раствора 1 %, растворяют в метанола растворе 80 %, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. К полученному раствору прибавляют 8 капель натрия гидроксида раствора 30 % и перемешивают.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора, раствора стандартного образца лимонной кислоты, раствора стандартного образца янтарной кислоты и 5 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.*

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы обнаруживаются 2 разделенные зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться только 2 зоны адсорбции, находящиеся на уровне зон адсорбции лимонной и янтарной кислот.

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

**Количественное определение.**

***Лимонная кислота.*** Определение проводят методом титриметрии.

Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 50 мг лимонной кислоты помещают в колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 50 мл серной кислоты раствора 50 %, прибавляют 50 мл 0,1 М раствора церия (IV) сульфата, выдерживают на водяной бане при температуре 90-95 °С в течение 30 мин. Раствор охлаждают до температуры 20±5 °С и титруют избыток церия (IV) сульфата 0,1М раствором железа (II) сульфата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя комбинированный платиновый электрод (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с 0,05-0,1 мл индикатора ферроина до перехода окраски раствора в коричнево-красный цвет. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора церия сульфата соответствует 1,326 мг лимонной кислоты моногидрата С6H8О7·H2О.

***Янтарная кислота***. Определение проводят методом титриметрии (кислотно-основное титрование суммы кислот).

В колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 100 мг янтарной кислоты, растворяют в 50 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически, используя комбинированный стеклянный электрод (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с 0,5 мл фенолфталеина раствора 1%, до появления розового окрашивания раствора, не исчезающего в течение 30 сек.

Содержание янтарной кислоты С4Н6О4 в препарате в процентах (*Х*) от заявленного количества, вычисляют по формуле:

$$X=\left(V\right.·k-\frac{L\_{1} ·a}{G ·7,005}) · \frac{5,904 ·G·100}{a · L\_{2}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | **–** | объём 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование суммы янтарной кислоты и лимонной кислоты, мл; |
|  | *k* | **–** | поправочный коэффициент 0,1 М раствора натрия гидроксида; |
|  | *а* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *L1* | **–** | количество лимонной кислоты моногидрата в одной таблетке, мг. |
|  | *L2* | **–** | заявленное количество янтарной кислоты в одной таблетке, мг. |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *5,904*  |  | количество янтарной кислоты C4H6O4, соответствующее 1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида, мг |
|  | *7,005* | **–** | количество лимонной кислоты моногидрата С6H8О7·H2О, соответствующее 1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида, мг ; |

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