**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота, таблетки жевательные** |  | **ФС** |
| **Ferri(III) hydroxydum polymaltosatum + Acidum Folicum, tabulettae masticatoriae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота, таблетки жевательные. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» 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 213,0 % от заявленного количества Фолиевой кислоты C19H19N7O6.

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

**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***

*Приготовление растворов*

*Исходный испытуемый раствор (50 мг/мл).* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 500 мг железа, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл воды, перемешивают в течение 5 мин, и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Охлаждают до температуры 15–25 ºС, доводят объем содержимого водой до метки, перемешивают и фильтруют через складчатый бумажный фильтр.

*Испытуемый раствор (12,5 мг/мл).* К 5 мл исходного испытуемого раствора прибавляют 10 мл воды и 4 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, тщательно перемешивают и нагревают в течение 5 мин на водяной бане. Смесь охлаждают до температуры 15–25 ºС, прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до образования осадка и фильтруют через беззольный бумажный фильтр с размером пор 20-25 мкм и промывают осадок водой. Осадок с фильтра смывают в мерную колбу вместимостью 20 мл и растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 2 М, доводят объем полученного раствора водой до метки и перемешивают.

*Раствор меди сульфата 0,5 % и калия тартрата 1 % (раствор 1).*В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 50 мг меди (II) сульфата и 10 мг калия тартрата, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают.

*Раствор натрия карбоната (раствор 2).*В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 г натрия карбоната безводного, растворяют в 0,1 М растворе натрия гидроксида, доводят объем раствора до метки тем же раствором, перемешивают.

*Раствор 3.* Смешивают 1,0 мл раствора 1 и 50 мл раствора 2.

*Сероводорода раствор насыщенный*\**.* В аппарат Кипа помещают железа сульфид и медленно по каплям прибавляют хлористоводородной кислоты разведенной 10 %. Образующийся сероводород пропускают через склянку Дрекслера, на 1/4 заполненную водой, в течение 30 – 40 мин.

\*Все работы должны проводиться в вытяжном шкафу в специально оборудованном помещении.

*1. Качественная реакция*. 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. Затем к 1 мл полученного раствора прибавляют 5 мл диэтилового эфира, встряхивают и оставляют до разделения слоев. Должно наблюдаться окрашивание органического слоя в фиолетово-красный цвет. К 1 мл полученного раствора прибавляют 3 мл 5 % раствора ртути (II) хлорида в воде. Окраска должна исчезнуть (железо).

*2. Качественная реакция.* К навеске порошка растертых таблеток, соответствующей 5,5 мг железа (III), прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают. К смеси прибавляют 1 мл калия ферроцианида раствора 2 %; должен образоваться осадок темно-синего цвета (железо).

*3. Качественная реакция.* 5 мл исходного испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. К 5 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, кипятят в течение 30 с, быстро охлаждают, прибавляют 2 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и 5 мл свежеприготовленного сероводорода раствора насыщенного. Смесь кипятят в течение 5 мин для удаления избытка сероводорода, охлаждают до температуры 15–25 ºС, фильтруют через беззольный бумажный фильтр с размерами пор 20–25 мкм.

5 мл фильтрата кипятят с 5 мл раствора 3. Должно наблюдаться зеленое окрашивание (полимальтоза).

Другие 5 мл фильтрата кипятят с 0,05 мл хлористоводородной кислоты концентрированной в течение 5 мин, охлаждают до температуры 15–25 ºС, прибавляют 2,5 мл натрия гидроксида раствора 5 М и 5 мл раствора 3 и снова кипятят. Должен наблюдаться красноватый осадок (полимальтоза).

**Распадаемость.** Не более 30 мин. В соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул» (с использованием дисков). Среда испытания – вода очищенная.

**Микробиологическая чистота.**

В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Однородность дозирования.**

***Фолиевая кислота***

Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования», методом ВЭЖХ в условиях, описанных в разделе «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 14 мл буферного раствора, перемешивают в течение 30 мин, прибавляют 1 г натрия дигидрофосфата моногидрата, объем раствора доводят смесью метанол - буферный раствор (50:50) до метки и перемешивают. Раствор помещают в холодильник и выдерживают в течение не менее 20 час, затем помещают в темное место до достижения температуры 15-25 º С и сразу центрифугируют при 300 об/мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с размерами пор 0,45 мкм. Содержание фолиевой кислоты в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:



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;

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

L – заявленное количество фолиевой кислоты,мг;

***Железо***

Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» (способ 2).

**Количественное определение**

***Фолиевая кислота***

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

*Приготовление растворов*

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода – метанол – уксусная кислота ледяная 750:250:10.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 2,1 мг фолиевой кислоты, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл буферного раствора и 5 г натрия дигидрофосфата моногидрата. Объем раствора доводят до метки смесью метанол - буферный раствор (50:50) и перемешивают. Раствор помещают в холодильник и выдерживают в течение не менее 20 часов, затем выдерживают в темном месте до достижения достижения температуры 15 – 25 ºС и сразу центрифугируют аликвоту при 3000 об/мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца фолиевой кислоты (21**мкг/мл).* Около 150 мг (точная навеска) стандартного образца фолиевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в буферном растворе, объем раствора доводят этим же растворителем до метки и перемешивают. 7,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводят буферным раствором до метки и перемешивают.

*Буферный раствор.* 10,0 г динатрия гидрофосфата дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 950 мл воды, доводят pH раствора натрия дигидрофосфата моногидрата раствором 1 % до 8,0, разбавляют водой до метки и перемешивают.

*Условия хроматографирования*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный (С18) для хроматографии, 5 мкм; |
| Предколонка | 4 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный (С18) для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Режим  хроматографирования  Скорость потока | изократический;  1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 282 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
|  |  |

Время удерживания пика фолиевой кислоты должно быть около 3-4 мин.

Хроматографируют раствор станадартного образца фолиевой кислоты.

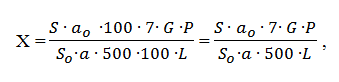
*Пригодность хроматографической системы.* Хроматографическая система считается пригодной если выполнятся следующие условия:

- *фактор асимметрии пика (As)* фолиевой кислоты должен быть менее 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика фолиевой кислоты должно быть не более 2 % (не менее 6 повторных введений);

- *эффективность хроматографической колонки*, определяемая по пику фолиевой кислоты, должна быть не менее 1500 теоретических тарелок.

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



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 порошка растертых таблеток, мг;

*G* – средняя масса таблетки, мг;

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

*L* – заявленное количество фолиевой кислоты, мг/таб.

***Железо***

Определение проводят методом спектрофотометрии в соответствии с требованиями ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Приготовление растворов*

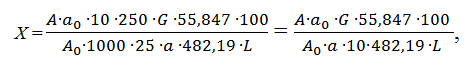
*Испытуемый раствор.* Точную навеску тщательно растертых таблеток, соответствующую около 19 мг железа(III), помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл воды, нагревают на водяной бане в течение 20 мин, перемешивают в течение 10 мин. Затем охлаждают до температуры 15-25 ºС, доводят объем содержимого водой до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через беззольный бумажный фильтр с размером пор 20-25 мкм.

*Стандартный раствор.* Около 1,725 г (точная навеска) железа(III) аммония сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной и 200 мл воды. Полученную смесь помещают на водяную баню, выдерживают до растворения, охлаждают до температуры 15-25 ºС, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В две колбы вместимостью 100 мл помещают раздельно по 5,0мл стандартного и испытуемого растворов, в третью колбу – 5,0мл воды. В каждую колбу прибавляют по 40мл воды, по 10 мл серной кислоты раствора 20% и по 1 мл азотной кислоты концентрированной. Кипятят растворы в течение 10 мин, охлаждают до температуры 15-25 ºС. Прибавляют в каждую колбу по 10 мл калия тиоцианата раствора 20%, доводят объемы растворов водой до метки, перемешивают.

Оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов измеряют на спектрофотометре при длине волны 470 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения (раствор из третьей колбы).

Содержание железо(III)-иона в процентах от заявленного (X) в препарате вычисляют по формуле:



где: *А* –оптическая плотность испытуемого раствора;

*Ао* – оптическая плотность стандартного раствора;

*ао* – навеска стандартного образца железа (III) аммония сульфата, мг;

*а* – навеска порошка растертых таблеток, г;

*G* – средняя масса таблетки, г;

*L* – заявленное количество железо(III)-иона в таблетке, мг/таб;

482,19 – молекулярная масса железа (III) аммония сульфата;

55,847 –молекулярная масса железа.

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