МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Железа сульфат+серин, сироп** |  | **ФС** |
| **Железа сульфат+серин, сироп** |  |  |
| **Ferri sulfas + Serinum, sirupus** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат железа сульфат+серин, сироп.

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Сиропы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

Железа (II) не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества;

Серина (C3H7NO3) не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества.

Описание. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Сиропы».

**Подлинность**

*ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика серина на хроматограмме раствора стандартного образца серина (раздел «Количественное определение» D,L-серин).

*Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на железо(II) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

pH. От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,250 до 1,270 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

Масса (объем) содержимого упаковки. Не менее номинального (ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки»).

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

Родственные примеси. Не более 5 % железо (III). Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Потенциометрическое титрование».

*Приготовление растворов:*

*Испытуемый раствор.* Около 21,6 г (точная навеска) препарата помещают в мерный стакан вместимостью 100 мл прибавляют 30,0 мл воды, 5,0 мл 2 М раствора хлористоводородной кислоты раствора и перемешивают, прибавляют 3,0 г калия йодида и перемешивают до растворения.

Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до конечной точки титрования

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Содержание железа (III) в препарате рассчитывают по формуле:

$$X=\frac{V∙K∙0,558∙ρ∙100}{a}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | – | объём 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование, мл; |
|  | $$a$$ | – | навеска препарата, г; |
|  | $$ρ$$ | – | плотность препарата, г/см3 |
|  | $$K$$ | – | поправочный коэффициент к титру 0,01 М раствора натрия тиосульфата; |
|  | $$0,558$$ | – | количество железа(III)., эквивалентное 1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата. |

Количественное определение

*Железо (II).* Определение проводят методом спектрофотометрии в соответствии с требованиями ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Приготовление растворов:*

*Раствор стандартного образца (СО) бипиридина*. Около 1,0 г (точная навеска) СО 2,2-бипиридина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают.

*Ацетатный буферный раствор.* 27,4 г натрия ацетата растворяют в 50 мл воды и прибавляют уксусной кислоты раствор 96%. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* 20,0 мл буфера и 2,0 мл раствора СО бипиридина помещают вмерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Около 1,84 г (точная навеска) препарата, эквивалентного содержанию 10,0 мг железа (II), помещаютвмерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 2,0 мл серной кислоты раствора 2 М и 80,0 мл воды, термостатируют до 20 °С, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбувместимостью 100 мл, прибавляют 20,0 мл ацетатного буферного раствора, 2,0 мл раствора СО бипиридина и 60,0 мл воды доводят, объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор.* Около 80,0 мг (точная навеска) СО аммония сульфата железа (II) гексагидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 2 мл серной кислоты раствора 2 М, 80,0 мл воды и растворяют при перемешивании. Термостатируют до 20 °С. Доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

5,0 мл полученного раствора при помощи пипетки помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20,0 мл ацетатного буферного раствора,2,0 мл раствора СО бипиридина и 60,0 мл воды. Доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Через 15 минут измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора на спектрофотометре при длине волны 522 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно раствора сравнения.

Содержание железа (II) в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{А∙a\_{0}∙ρ∙Р∙0,14242∙5∙100∙100}{А\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙100∙5}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A* | − | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | − | оптическая плотность стандартного раствора; |
|  | *а1* | − | навеска препарата, г; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца аммония сульфата железа (II) гексагидрата, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/мл;. |
|  | *Р* | − | чистота стандартного образца аммония сульфата железа (II) гексагидрата, % |
|  | *L* | − | заявленное количество железа (II), мг/мл; |
|  | *0,14242* | − | коэффициент пересчета аммония сульфата железа (II) гексагидрата на железо. |

*D, L Сеpин.* Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Приготовление растворов:*

*Подвижная фаза А (ПФА)* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)* 2 г натрия октансульфонат: 3,5 мл фосфорная кислота концентрированная: 2000 мл вода.

*Испытуемый раствор.* Около 2,78 г (точная навеска) препарата эквивалентного содержанию 57,0 мг серина, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15,0 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца.* Около 57,0 мг (точная навеска) СО cepинa помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют около 15,0 мл воды перемешивают и доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Хроматографические условия.

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 мм × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл; |
|  |  |

Программа градиента

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-4 | 1 | 99 |
| 4-5 | 1-50 | 99-50 |
| 5-7 | 50-1 | 50-99 |
| 7-18 | 1 | 99 |

В хроматограф вводят раздельно по 10 мкл испытуемого раствора и раствора СО серина.

Время удерживания пика серина около 2,3 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

- *фактор асимметрии пика для пика* серина должен быть не более 3,5;

- *относительное стандартное отклонение* площадей пиков на хроматограмме раствора СО серина должно быть не более 2,0 % (6 повторных введений);

- *эффективность хроматографической колонки*, рассчитанная по пику серина, должна быть не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание серина в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·Р·20∙100}{S\_{0}∙a\_{1}·100·20∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика серина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика серина на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | − | навеска СО серина, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/мл;. |
|  | *L* | − | заявленное количество серина, мг/мл; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в СО, %. |

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