**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Магния лактат дигидрат + Пиридоксина гидрохлорид, таблетки****Магний + Пиридоксин, таблетки** |  | **ФС** |
| ***Magnesii lactas dihydricus + Pyridoxini hydrochloridum, tabulettae***  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Магния лактат дигидрат + Пиридоксина гидрохлорид, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Препарат содержит от заявленного количества: не менее 95,0 % и не более 105,0 % магния лактата дигидрата C6H10MgO6·2H2O; не менее 90,0 % и не более 115,0 % пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCI.

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

**Подлинность**

*Спектрофотометрия.*Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца *пиридоксина гидрохлорида* (раздел «Количественное определение. Пиридоксина гидрохлорид»)

*Качественные реакции*

*Испытуемый раствор.* К навеске порошка тщательно растертых таблеток (при необходимости, оболочку таблеток предварительно удаляют), эквивалентной около 350 мг магния лактата, прибавляют 10 мл воды, нагревают при перемешивании до растворения навески, охлаждают до температуры 15 – 25 ºС и фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 8-15 мкм.

*1.* 2 мл испытуемого раствора должны давать характерную реакцию на *магний* (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*2.* К 5 мл испытуемого раствора прибавляют 1 мл бромной воды, 0,5 мл серной кислоты раствора 1 М и нагревают на водяной бане до обесцвечивания, перемешивая стеклянной палочкой, прибавляют 4 г аммония сульфата, перемешивают и прибавляют по каплям без перемешивания 0,2 мл натрия нитропруссида раствора 10 % в серной кислоте разведенной 9,8 %, затем, без перемешивания, прибавляют 1 мл аммиака раствора концентрированного 25 % и оставляют стоять в течение 30 мин. На границе двух жидкостей должно наблюдаться темно-зеленое кольцо (*лактат-ион*).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания:*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М;  |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37±0,5 ºС; |
| Скорость вращения лопасти: | 150 об/мин; |
| Время растворения: | 90 мин |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 90 мин отбирают около 20 мл пробы, фильтруют черезнейлоновый мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата, и охлаждают до температуры 15 – 25 ºС. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации пиридоксина гидрохлорида около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида.* Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в среде растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора средой растворения до метки и перемешивают.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида измеряют на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание пиридоксина гидрохлорида, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества*(X)* вычисляют по формуле:

*Х* = $\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙2∙500∙ P∙100}{A\_{0}∙1∙50∙100∙100∙L} $= $\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F∙ P}{A\_{0}∙5∙L}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце пиридоксина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество пиридоксина гидрохлорида в таблетке, мг. |

 Через 90 мин в раствор должно перейти не менее 65 % (Q) пиридоксина гидрохлорида.

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

*Натрия гептансульфоната раствор.* 920 мг натрия гептансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной и 900 мл воды, перемешивают до полного растворения и при необходимости доводят значение pH полученного раствора до 2,3 ± 0,05 уксусной кислотой ледяной, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаза.* Метанол— Натрия гептансульфоната раствор 35: 65.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток (при необходимости, оболочку таблеток предварительно удаляют), эквивалентную около 5,3 мг пиридоксина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл натрия гептансульфоната раствора, встряхивают в течение 15 мин, затем доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 8-15 мкм, затем через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор сравнения.* 2,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора натрия гептансульфоната раствором до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* Около 2,5 мг раствора сравнения помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем натрия гептансульфоната раствором и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм;  |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 3,5-кратное от времени удерживания пика пиридоксина. |
|  |  |

*Относительные времена удерживания соединений.* Пиридоксина гидрохлорида (около 6 мин) – 1; единичной примеси – 3.

Время удерживания и форма пика пиридоксина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения может отличаться от времени удерживания и формы пика пиридоксина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора, что связано со спецификой данного соединения.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *соотношение сигнал/шум* пика пиридоксина должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии пика (AS)* пиридоксина должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика пиридоксина должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику пиридоксина, должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

Содержание единичной примеси в процентах *(Xi)* вычисляют по формуле:

*Xi*= $\frac{S\_{1} ∙ a\_{ } ∙ 50 ∙2 ∙100 }{S\_{o}∙a ∙ 50 ∙100 }$ = $\frac{S\_{1}∙ 2 }{S\_{o}}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика пиридоксина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а* | − | навеска испытуемого образца, мг. |

Содержание суммы примесей в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

*X* = $\frac{\sum\_{}^{}S\_{i }∙100}{\sum\_{}^{}S}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | ∑*Si* | – | сумма площадей всех пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | ∑*S* | − | сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора. |

 *Допустимое содержание примесей:*

* примеси с относительным временем удерживания 3 относительно пика пиридоксина – не более 2,0 %;
* суммы примесей – не более 2,0 %.

**Однородность дозирования**

*Магния лактат дигидрат.*Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» (способ 1 или 2) методом титриметрии.

*Испытуемый раствор.* Таблетку, растертую в порошок (при необходимости оболочку удаляют), количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл воды и нагревают на водяной бане при температуре (70 - 80) °С в течение 15 мин, периодически перемешивая вручную. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 15 мин при скорости не менее 5000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 13-25 мкм, отбрасывая первые 20 мл фильтрата.

30,0 мл фильтрата переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 0,1 г индикаторной смеси эриохрома черного Т и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 11,916 мг магния лактата дигидрата.

Содержание магния лактата дигидрата C6H10MgO6·2H2O в одной таблетке, в процентах от заявленного количества(*X*), вычисляют по формуле:

*X* = $\frac{ (V-V\_{k})∙ K ∙ 11,916∙ 100 ∙ 100}{30∙L } $ = $\frac{ (V-V\_{k})∙ K ∙ 11,916}{0,003∙L }$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | V | – | объем 0,05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  | Vk | − | объем 0,05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование контрольного раствора, мл; |
|  | К | − | поправочный коэффициент к титру 0,05 М раствора натрия эдетата; |
|  | *L* | − | заявленное количество магния лактата в таблетке, мг. |

*Пиридоксина гидрохлорид.*Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* Таблетку, растертую в порошок (при необходимости оболочку удаляют), количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают в течение 10 мин на перемешивающем устройстве, доводят объем раствора этим же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 15 мин со скоростью не менее 5000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 13-25 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

10,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают.

Содержание пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCI в одной таблетке процентах от заявленного количества*(X)* вычисляют по формуле:

*X* = $\frac{A\_{1} ∙a\_{0} ∙50∙100 ∙ P ∙ 100 }{A\_{0} ∙ 50 ∙ 100∙10∙ 100∙L}$ = $\frac{A\_{1} ∙a\_{0} ∙P }{A\_{0} ∙10 ∙L}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце пиридоксина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество пиридоксина гидрохлорида в таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**

*Магния лактат дигидрат.*Определение проводят методом титриметрии.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка тщательно растертых таблеток, эквивалентную 1,410 г магния лактата дигидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл воды и нагревают на водяной бане при температуре 70 - 80 °С в течение 15 мин, периодически перемешивая. После охлаждения доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и центрифугируют около 15 мин при скорости не менее 5000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 13-25 мкм, отбрасывая первые 20 мл фильтрата.

20,0 мл фильтрата переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0, 0,1 г индикаторной смеси эриохрома черного Т и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 11,916 мг магния лактата дигидрата.

Содержание магния лактата дигидрата C6H10MgO6·2H2O в препарате в процентах от заявленного количества(*X*) вычисляют по формуле:

*X* = $\frac{ \left(V-V\_{k}\right)∙ K ∙200 ∙ 11,916∙ G ∙ 100}{a∙20 ∙L } $,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | V | – | объем 0,05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  | Vk | − | объем 0,05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на титрование контрольного раствора, мл; |
|  | К | − | поправочный коэффициент к титру 0,05 М раствора натрия эдетата; |
|  | *a* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество магния лактата дигидрата в таблетке, мг. |

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 10 мг пиридоксина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 150 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, взбалтывают вручную в течение 10 мин, доводят объем раствора этим же растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют в течение 15 мин со скоростью не менее 5000 об/мин. Надосадочную жидкость фильтруют, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. 10,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида.* Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 40 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

Оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида измеряют на спектрофотометре при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

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

*X* = $\frac{A\_{1} ∙a\_{0} ∙ 200∙ 50∙P ∙ G∙100 }{A\_{0} ∙a ∙ 10∙ 100∙ 50 ∙100∙L}$ = $\frac{A\_{1} ∙a\_{0} ∙P ∙ G }{A\_{0} ∙a ∙ 5∙L}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца пиридоксина гидрохлорида; |
|  | *a* | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, мг; |
|  | *G* | – | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце пиридоксина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное содержание пиридоксина гидрохлорида в таблетке, мг. |

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