

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Ацетилсалициловая гидроксид], таблетки	кислота+[Магния	ФС.3.1.0118.22
Ацетилсалициловая гидроксид], таблетки	кислота+[Магния	
Acidum hydroxydum], tabulettae	acetylsalicylicum+[Magnesii	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.

Содержит от заявленного количества:

- ацетилсалициловую кислоту $C_9H_8O_4$ – 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 твердых 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 $4,50 \pm 0,05$. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем 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 объем 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 $C_9H_8O_4$, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 20 \cdot 500 \cdot 9 \cdot 180,16}{A_0 \cdot L \cdot 3 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 138,12} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot F \cdot P \cdot 3 \cdot 180,16}{A_0 \cdot L \cdot 138,12},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца салициловой кислоты;

a_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 $C_9H_8O_4$.

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 pH раствора фосфорной кислоты раствором 2 М до $2,0 \pm 0,1$. 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 (R_S)* 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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 3 \cdot 250 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 1,5},$$

- 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);
- a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;
- a_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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 100 \cdot 2,5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 3 \cdot 250 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 0,6},$$

- где S_1 – площадь пика ацетилсалицилсалициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика ацетилсалицилсалициловой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;
- a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;
- a_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 (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 100 \cdot 2,5}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 3 \cdot 250 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 0,6},$$

- где S_1 – площадь пика салицилсалициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;
- S_0 – площадь пика салицилсалициловой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;
- a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;
- a_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* (A_S) 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 $C_9H_8O_4$ в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 100 \cdot 3}{S_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 3 \cdot 25 \cdot 20} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 20}{S_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где S_1 – площадь пика ацетилсалициловой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ацетилсалициловой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца ацетилсалициловой кислоты;

a_1 – навеска порошка растёртых таблеток, мг;

a_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 спектроскопия»).

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 Б до 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».