|  |
| --- |
| **МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аскорбиновая кислота +Бетакаротен + альфа Токоферола ацетат + Калия йодид, капсулы** |  | **ФС** |
|  |  |  |
| ***Ascorbic acid + Betacarotene + аlpha-Tocopherol acetate+*** ***Kalii iodidum, capsulae*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Аскорбиновая кислота + Бетакаротен + альфа Токоферола ацетат + Калия йодид, капсулы.

Препарат содержит от заявленного количества на капсулу: Не менее 90 % и не более 110 % Аскорбиновой кислоты (С6Н8О6), не менее 80 % и не более 117 % Бетакаротена (С40Н56), не менее 87 % и не более 120 % альфа – Токоферола (С31Н52О3) и не менее 80 % и не более 120 % калия йодида.

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы», ОФС «Капсулы» и нижеприведенным требованиям.

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

Содержимое капсул - масляная суспензия красного цвета, не должна иметь прогорк­ловый запах.

 **Подлинность**

*Метод ВЭЖХ*

 Время удерживания пика альфа - токоферола ацетата на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика альфа - токоферола ацетата на хроматограмме раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена. Испытание проводят по разделу «Ко­личественное определение».

 Время удерживания пика бетакаротена на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бетакаротена на хроматограмме раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакароте­на. Испытание проводят по разделу «Ко­личественное определение».

*Метод спектрофотометрический*

УФ - спектр поглощения испытуемого раствора и УФ - спектр раствора СО калия йодида, приготовленные по п. 3 раздела «Количественное опреде­ление», должны быть идентичны (калия йодид).

*Качественная реакция*

300-500 мг содержимого капсул взбалтывают с 4 мл воды очищенной, отделяют водный слой, прибавляют 3 капли раствора серебра нитра­та; появляется темный осадок (аскорбиновая кислота).

 **Распадаемость.** Капсулы должны распадаться в течение не более 20 мин с использованием пластмассовых дисков в воде очищенной при тем­пературе (37+2) °С в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

 **Однородность дозирования**

Альфа токоферола ацетат и бетакаротена.

Содержимое одной капсулы количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл с помощью 35-40 мл хлороформа, термостатируют при температуре 20 °С, доводят объем раствора хлороформом до метки, переме­шивают и фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» с размером пор 8-12 мкм.

 *Испытуемый раствор А*. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора до метки хлороформом и перемешивают.

Далее испытание проводят, как указано в разделе «Количественное определение».

Содержание альфа - токоферола ацетата (X) в одной капсуле в процен­тах вычисляют по формуле:

$$X=\frac{Si∙mo∙2∙25∙100∙P∙100}{So∙a∙10∙50∙50∙100}$$

где: Si - среднее значение площадей пиков альфа - токоферола ацетата, вы­численное из хроматограмм испытуемого раствора А;

So - среднее значение площадей пиков альфа - токоферола ацетата, вы­численное из хроматограмм раствора СО альфа - токоферола ацетата и бета­каротена;

mo - масса навески альфа - токоферола ацетата, взятой для приготовления раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, мг;

а - содержание альфа - токоферола ацетата, от заявленного количества», в мг;

Р - содержание альфа - токоферола ацетата в стандартном образце, взя­том для приготовления раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакароте­на, %.

 Содержание бетакаротена (X) в одной капсуле в процентах вычисляют по формуле:

$$X=\frac{Si∙mo∙2∙25∙100∙P∙100}{So∙a∙10∙50∙50∙100}$$

где: Si - среднее значение площадей пиков бетакаротена, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора А;

 So - среднее значение площадей пиков бетакаротена, вычисленное из хроматограмм раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена;

 m0- масса навески суспензии бетакаротена 30 %, взятой для приготов­ления раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, мг;

а - содержание бетакаротена, от заявленного количества, мг;

Р - содержание бетакаротена в стандартном образце, взятом для приго­товления раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, %.

 *\*Приготовление раствора СО альфа – токоферола ацетата и бетакаротена* указано в разделе «Количественное определение».

 **Микробиологическая чистота.** Капсулы должны выдерживать требования ОФС «Микробиологическая чистота».

 **Количественное определение**

Альфа токоферола ацетат и бета­каротен

Метод ВЭЖХ.

 *Подвижная фаза*: ацетонитрил - хлороформ (85:15), дегазированная любым удобным способом;

 *Испытуемый раствор Б*. Около 2,50 г (точная навеска) содержимого 8-10 капсул количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл с помощью 35-40 мл хлороформа, термостатируют при температуре 20 °С, до­водят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают. Далее раствор фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» с размером пор 8 -12 мкм. 2 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора хлороформом до метки, перемешивают и тер­мостатируют при температуре 20 °С.

 По 5 мкл испытуемого раствора А испытуемого раствора Б и раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена попеременно хроматографи­руют на жидкостном хроматографе с детектором «диодная матрица», получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов, в следующих ус­ловиях:

 Колонка: 150 х 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным с разме­ром частиц 5,0 мкм

Температура колонки: 20 °С;

Скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

Детектирование при длинах волн 230 нм, 280 нм и 456 нм с шириной полосы 2 нм, 2 нм и 45 нм соответственно;

 Время интегрирования сигнала: 15 мин.

 Содержание альфа токоферола ацетата (X) в одной капсуле в процентах вычисляют по формуле:

 X = $\frac{S1∙m0∙2∙25∙100∙b∙P}{S0∙m1∙2∙50∙50∙100}$,

где: S1| - среднее значение площадей пиков альфа - токоферола ацетата, вы­численное из хроматограмм испытуемого раствора Б;

S0 - среднее значение площадей пиков альфа - токоферола ацетата, вы­численное из хроматограмм раствора СО альфа - токоферола ацетата и бета­каротена;

m1| - масса навески содержимого капсул, мг;

m0 - масса навески альфа - токоферола ацетата, взятой для приготовле­ния раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, мг;

b - средняя масса содержимого капсул мг;

Р - содержание альфа - токоферола ацетата в стандартном образце, взя­том для приготовления раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакароте­на, %.

 Содержание бетакаротена (X) в одной капсуле в процентах вычис­ляют по формуле:

 X = $\frac{S1∙m0∙2∙25∙100∙b∙P}{S0∙m1∙2∙50∙50∙100},$

где: S1 - среднее значение площадей пиков бетакаротена, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора Б;

S0 - среднее значение площадей пиков бетакаротена, вычисленное из хроматограмм раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена;

m1 - масса навески содержимого капсул, мг;

m0 - масса навески суспензии бетакаротена 30 %, взятой для приготов­ления раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, мг;

b - средняя масса содержимого капсул мг;

Р - содержание бетакаротена в стандартном образце, взятом для приго­товления раствора СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, в %.

 *Приготовление стандартного раствора альфа токоферола ацетата и бетакаротена*

 Около 0,15 г (точная навес­ка) стандартного образца альфа - токоферола аце­тата и около 0,10 г (точная навеска) стан­дартного образца бетакаротена (в виде 30% масля­ной суспензии) помещают в мерную кол­бу вместимостью 50 мл, растворяют в 35-40 мл хлороформа, термостатируют при температуре20 °С, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

2,0 мл полученного раствора помещают в мер­ную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем рас­твора хлороформом до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

 *Проверка пригодности хроматографической сис­темы.* Для проверки пригодности хроматографиче­ской системы перед хроматографированием испы­туемого раствора хроматографируют раствор СО альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, получая не менее 5 хроматограмм, в условиях, описанных выше.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

* эффективность хроматографической колонки, рас­считанная для пиков альфа - токоферола ацетата и бетакаротена, не менее 1500 теоретических тарелок;
* относительное стандартное отклонение, рассчи­танное для площадей пиков альфа - токоферола аце­тата и бетакаротена, должно быть не более 2 %;
* степень разделения пиков, рассчитанная для пиков альфа - токоферола ацетата и бетакаротена на хро­матограммах раствора СО альфа - токоферола аце­тата и бетакаротена должна быть не менее 5;

- коэффициент ассиметрии пика, рассчитанный по пику альфа - токоферола ацетата и пику бетакароте­на, должен быть не более 1,5.

Аскорбиновая кислота

*Метод титриметрический*

 К навеске препарата 2,50 г (точная навеска) тщательно cмешанного

содержимого 8-10 капсул прибавляют 30 мл хлороформа и взбалтывают. Полученную смесь количественно переносят на мем­бранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм фильтровальной установки под ва­куумом с помощью 20-30 мл хлороформа и фильтруют. Осадок на фильтре промывают до получения бесцветного фильтрата. Фильтр с осадком помещают в химический стакан вместимостью 100 мл, прибавляют около 50 мл воды и перемешивают до растворения осадка. Раствор фильтруют в мерную колбу вместимостью 250 мл, промывают 3 раза водой фильтр и химический стакан по 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

 25 мл испытуемого раствора титруют 0,1 М раствором йода до сине­го окрашивания (индикатор крахмал).

 Содержание аскорбиновой кислоты (X) в одной капсуле миллиграм­мах вычисляют по формуле:

 X = $\frac{V∙K∙8,806∙b∙250·100}{m∙25}$,

где: V - объем 0,1 М раствора йода, израсходованный на титрование, мл;

 К - поправочный коэффициент к концентрации 0,1 М раствора йода;

8,806 - количество аскорбиновой кислоты, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора йода, в мг;

m - масса навески содержимого капсул, мг;

b - средняя масса содержимого капсул, мг.

Калия йодид

Метод спектрофотометрический

 *Приготовление раствора кислоты серной 1:1.* 50 мл кислоты серной концентрированной осторожно прили­вают к 50 мл воды очищенной и перемешивают.

 *Приготовление 0,1 % раствора калия йодида.* Око­ло 100,0 мг (точная навеска) калия йодида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20-30 мл воды очищенной, перемешивают и доводят объем раствора водой очищенной до метки.

 *Приготовление стандартного раствора калия йодида*. Около 100 мг (точная навеска) стандартного образца калия йо­дида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды очищенной, перемеши­вают и доводят объем раствора тем же растворителем до метки (раствор А).

2,60 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 500 мл воды очищенной, перемешивают и доводят объем раствора тем же растворителем до метки (раствор Б).

100 мл раствора Б переносят в дели­тельную воронку вместимостью 500 мл прибавляют 10 мл раствора кислоты серной 1:1 и далее определение проводят как описано выше. Раствор используют свежеприготовленным.

 Около 1,00 г содержимого капсул (точная навеска сред­ней пробы из содержимого 8-10 капсул) вносят в делительную воронку вме­стимостью 100 мл, прибавляют 50 мл толуола и 5 раз экстрагируют водой очищенной по 15 мл. Полученную взвесь отстаивают, водные извлечения фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» диаметром 7 см, размером пор 7-20 мкм в мерную колбу вместимостью 100 мл, фильтр про­мывают водой очищенной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

 Полученный раствор переносят в делительную воронку вместимостью 500 мл, прибавляют 10 мл раствора кислоты серной 1:1 и 0,5 - 0,6 г натрия нитрита, интенсивно перемешивают и оставляют на 2-3 мин. Затем в де­лительную воронку добавляют 2,00 мл 0,1 % раствора калия йодида, остав­ляют на 2-3 мин, туда же добавляют 3 мл хлороформа и смесь энергично встряхивают, отстаивают и хлороформный слой фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» диаметром 7 см размером пор 7-20 мкм в мерную колбу вместимостью 10 мл. Экстракцию повторяют до тех пор, пока хлороформная вытяжка не станет бесцветной, используя по 1 мл хлороформа и добавляя в делительную во­ронку 0,1 - 0,3 г натрия нитрита в процессе экстракции для полноты прохож­дения реакции. Полученные извлечения фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» диаметром 7 см размером пор 7-20 мкм в мерную колбу вместимостью 10 мл. Фильтр промывают 1-2 мл хлороформа и доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофо­тометре при длине волны 510 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения хлороформ.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) калия йодида.

Содержание калия йодида (X) в одной капсуле в процентах вычис­ляют по формуле:

 $\frac{Di∙mo∙10∙b∙V∙P}{Do∙mi∙10∙1000∙100}$ = $\frac{Di∙mo∙b∙V∙P}{Do∙mi∙100000},$

где Di - оптическая плотность испытуемого раствора;

 D0 - оптическая плотность раствора стандартного раствора калия йодида;

 m0 - масса навески калия йодида, взятой для приготовления стандартного раствора А

 СО калия йодида, мг;

mi - навеска препарата мг;

b - средняя масса содержимого капсулы, мг;

 V — объем раствора А, необходимый для приготовлении стандартного раствора Б калия йодида, мл;

Р - содержание калия йодида в порошке для приготовления стандартного раствора А калия йодида, %.

 **Хранение**. В сухом защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25 ºС в с соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».