**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

|  |
| --- |
| **ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аскорбиновая кислота +Бетакаротен + альфа Токоферола ацетат + Цинка оксид, капсулы** |  | **ФС** |
|  |  |  |
| ***Ascorbic acid + Betacarotene + аlpha-Tocopherol acetate+Spodi, capsulae*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Аскорбиновая кислота + Бетакаротен + альфа – Токоферола ацетат + Цинка оксид, капсулы.

Препарат содержит от заявленного количества на капсулу: Не менее 90 % и не более 110 % Аскорбиновой кислоты (С6Н8О6), не менее 70 % и не более 120 % Бетакаротена (С40Н56), не менее 85 % и не более 115 % альфа – Токоферола (С31Н52О3) и не менее 85 % и не более 115 % Цинка оксид.

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 с непрогорк­лым запахом. При хранении возможно расслаивание смеси.

**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».

*Качественные реакции*

*Аскорбиновая кислота*

 0,3 - 0,5 г содержимого капсул взбалтывают с 4 мл воды очищенной, от­деляют водный слой и к нему прибавляют 3 капли раствора серебра нитрата; появляется темный осадок.

*Цинк*

 К 5 мл раствора А, полученного при количественном определении цинка оксида, прибавляют 0,2 мл натрия гидроксида раствора 30 %. Образуется бе­лый осадок. При дальнейшем прибавлении 2 мл раствора натрия гидроксида раствора 30 % осадок растворяется. После прибавления 10 мл раствора ам­мония хлорида испытуемый раствор остается светлым. К нему прибавляют - 0,1 мл раствора натрия сульфида, образуется белый хлопьевидный осадок.

 **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 альфа - токоферола ацетата в одной капсуле должно быть от 85 % до 115 %от указанного количества.

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, %.

Содержание бетакаротена в одной капсуле должно быть от 70 % до 120 % от заявленного количества.

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

 Цинк

Содержимое одной капсулы количественно переносят в дели­тельную воронку вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл 1 М раствора ки­слоты хлористоводородной, 10 мл эфира диэтилового и далее проводят испытание по разделу «Количественное определение».

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

 X = $\frac{V∙K∙3,269∙50∙100}{10∙a},$

где: V - объем 0,05 М раствора трилона Б, израсходованный на титрование, в мл;

К - поправочный коэффициент к концентрации 0,05 М раствора трило­на Б;

1. - количество цинка, соответствующее 1 мл 0,05 М раствора три­лона Б, мг;

а - содержание цинка, мг.

Содержание цинка в одной капсуле должно быть от 85 до 115 % от заявленного количества.

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

 **Количественное определение**

Альфа - токоферола ацетат и бета­каротен

Метод ВЭЖХ.

 *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 (C8**)** с разме­ром частиц 5,0 мкм

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

* 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;
* температура колонки - 20 °С;
* масштаб регистрации - 80,0 единиц оптической плотности;
* время интегрирования сигнала - 15 мин.

 Содержание альфа - токоферола ацетата (X) в одной капсуле в милли­граммах 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 альфа - токоферола ацетата в одной капсуле должно быть от не менее 85 % и не более 115 % от средней массы содержимого капсул.

 Содержание бетакаротена (X) в одной капсуле в миллиграммах 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 %.

Содержание бетакаротена в одной капсуле должно быть не менее 70 % и не более 120 % от средней массы содержимого капсул.

 *Приготовление раствора СО 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

 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, промывая 3 раза водой по 50 мл фильтр и химический стакан и доводят объем раствора водой до метки (испытуемый раствор).

1. 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 = $\frac{V∙K∙8,806∙b∙250}{m∙25}$,

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.

 Содержание аскорбиновой кислоты в одной капсуле должно быть не менее 90 % и не более 110 %, считая на среднюю массу содержимого капсул.

Цинк.

 *Раствор А.* Около 2,50 г (точная навеска) тщательно смешанного содержи­мого 8-10 капсул помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной и 10-15 мл эфира диэтилового. Смесь встряхивают, отстаивают и водный слой фильтруют че­рез бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию по­вторяют дважды, используя такой же объем 1 М раствора кислоты хлористо­водородной. Полученные извлечения фильтруют через мокрый бумажный фильтр в ту же мерную колбу. Фильтр промывают 1 М раствором хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора этим же раствором до метки и перемешивают.

 К 10,0 мл раствора А прибавляют 25 мл аммиачного буферного раство­ра, 3-5 капель хрома темно-синего или эриохрома черного Т и титруют 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания.

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

 Х= $\frac{V∙K∙3,269∙50∙b}{10∙m},$

где: V- объем 0,05 М раствора трилона Б, пошедший на титрование, мл;

К - поправочный коэффициент к концентрации 0,05 М раствора трило­на Б;

3,269 - количество цинка, соответствующее 1 мл 0,05 М раствора три­лона Б, мг;

b - средняя масса содержимого капсулы, мг;

 m - навеска препарата, мг.

Содержание цинка в одной капсуле должно быть не менее 85 % и не более 115 %, на среднюю массу содержимого капсул.

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