**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

[Строка 2: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 3: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 4: свободная, 1,5 интервала]

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аскорбиновая кислота + Кальция пантотенат +Никотинамид +Пиридоксина гидрохлорид+ Ретинола ацетат + Рибофлавин + Рутозид +Тиамина гидрохлорид + Тиоктовая кислота + альфа-Токоферола ацетат + Фолиевая кислота + Цианокобаламин + Магний + Селен + Фосфор + Цинк, таблетки** |  | **ФС** |
| ***Acidum ascorbicum+Calcium pantotenas***  ***Nicotinamidum+Pyridocxini hydrochloridum Retinoli acetas+Riboflavinum+Rutosidum***  ***+Thiamini hydrochloridum+Acidum thiocticum***  ***+a-Tocopheryli acetas+Acidum folicum***  ***+Cyanocobalaminum+Magnesium***  ***+Cuprum+Selenium+Phosphorum+Zincum, tabulettae*** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Аскорбиновая кислота + Кальция пантотенат + Никотинамид +Пиридоксина гидрохлорид+ Ретинола ацетат + Рибофлавин + Рутозид +Тиамина гидрохлорид + Тиоктовая кислота + альфа-Токоферола ацетат + Фолиевая кислота + Цианокобаламин + Магний + Селен + Фосфор + Цинк, таблетки (таблетки, покрытые оболочкой).

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

Содержит:

- не менее 80,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества аскорбиновой кислоты C6H8O6.

- не менее 80,0 % и не более 130,0 % от заявленного количества кальция пантотената C18H32CaN2O10.

- не менее 80,0 % и не более 140,0 % от заявленного количества никотинамида C6H6N2O.

- не менее 70,0 % и не более 150,0 % от заявленного количества пиридоксин гидрохлорида C8H11NO3.

- не менее 70,0 % и не более 150,0 % от заявленного количества рибофлавина C17H20N4O6

- не менее 80,0 % и не более 150,0 % от заявленного количества ретинола ацетата C22H32O2

- не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества рутозида C27H30O16

- не менее 70,0 % и не более 150,0 % от заявленного количества тиамина гидрохлорида C12H17ClN4OS·HCl.

- не менее 80,0 % и не более 130,0 % от заявленного количества тиоктовой кислоты C8H14O2S2.

- не менее 80,0 % и не более 150,0 % от заявленного количества альфа-Токоферола ацетата C29H50O2.

- не менее 70,0 % и не более 160,0 % от заявленного количества фолиевой кислоты C19H19N7O6.

- не менее 70,0 % и не более 160,0 % от заявленного количества цианокобаламина C63H88CoN14O14P.

- не менее 90,0 % и не более 120,0 % магния гидрофосфат тригидрата MgHPO4\*3H2O в пересчёте на магний.

- не менее 70,0 % и не более 150,0 % натрия селенита NaSeO3 в пересчёте на селен.

- не менее 90,0 % и не более 120,0 % цинка сульфата гептагидрата ZnSO4\*7H2O в пересчёте на цинк.

- не менее 90,0 % и не более 120,0 % кальция гидрофосфата дигидрата в пересчёте на фосфор.

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

**Подлинность**

*ВЭЖХ.* Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пиков ретинола ацетата, альфа-токоферола ацетата, тиамина гидрохлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида, никотинамида, фолиевой кислоты, пантотеновой кислоты, цианокобаламина, тиоктовой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца ретинола ацетата, альфа-токоферола ацетата, тиамина гидрохлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида, никотинамида, фолиевой кислоты, кальция пантотената, цианокобаламина, тиоктовой кислоты (раздел «Количественное определение»).

*ААС.* Спектры поглощения испытуемого и соответствующего раствора стандартного образца железа, цинка, магния, должны иметь величину абсорбции одного порядка при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*Качественная реакция.* Навеску препарата, соответствующую 120 мг аскорбиновой кислоты, растворяют в 20 мл воды и фильтруют, прибавляют 5 мл фосфорномолибденовой кислоты 4 % должно образоваться синее окрашивание.

**Распадаемость.** Не более 45 мин с использованием дисков (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Однородность массы.** В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

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

**Количественное определение.**

*Аскорбиновая кислота.*Определение проводят в соответствии с ОФС «Методы количественного определения витаминов».

*Кальция пантотенат.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза* *(ПФ)*. Метанол:Фосфатный буферный раствор pH 2,7± 0,5 (1:9).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 50 мг кальция пантотената, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды, перемешивают, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 20 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

Раствор стандартного образца кальция пантотената. Стандартный образец кальция пантотената растворяют в объеме воды необходимом для получения концентрации около кальция пантотената около 0,5 мг/мл. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивают и фильтруют.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25°C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время  хроматографирования | Не менее 10 мин |

В хроматограф раздельно вводят по 20 мкл раствора стандартного раствора и испытуемого раствора.

*Относительное время удерживания* пика кальция пантотената около 7 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

- фактор асимметрии*(AS)* пика кальция пантотената должен быть не более 2,0

- относительное стандартное отклонение площади пика кальция пантотената быть не более 2,0 % (6 определений);

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика кальция пантотената на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика кальция пантотената на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кальция пантотената, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кальция пантотената в стандартном образце, %; |

*Ретинола ацетат, альфа-Токоферола ацетат.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ)* метанол

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 0,54 мг ретинола ацетата и 8,16 мг альфа-Токоферола ацетатапомещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М., 2 мл спирта 96 % нагревают на водяной бане при температуре 65 °С в течении 3 мин. Полученный раствор охлаждают и количественно переносят 10 мл спирта 96 % в делительную колонку, экстрагируют 20 мл гексана (2 повторности), верхние слои объединяют и фильтруют через вату, на которую помещено около 3 г натрия сульфата безводного, в круглодонную колбу вместимостью 100 мл. Вату с натрия сульфатом промывают 10 мл гексана, присоединяя фильтрат в ту же круглодонную колбу. Гексан отгоняют под вакуумом на роторном испарителе при температуре водяной бани не выше 40 °С. Сухой остаток количественно, с помощью метанола, переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и фильтруют.

Раствор стандартного образца ретинола ацетата. Точную навеску стандартного образца ретинола ацетата эквивалентную 0, 027 г, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл 2-пропанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца альфа-Токоферола ацетата. Точную навеску стандартного образца альфа-Токоферола ацетата эквивалентную 0, 20 г помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл 2-пропанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор стандартных образцов ретинола ацетата и *альфа-Токоферола ацетата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,04 г (точная навеска) стандартного образца ретинола ацетата растворяют в 2 мл 2-пропанола; прибавляют 1 мл раствора стандартного раствора ретинола ацетата, затем прибавляют 2 мл раствора стандартного раствора альфа-Токоферола ацетата, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30°C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | УФ, 326 нм (для ретинола ацетата);  284 нм (для а-токоферола ацетата); |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время  хроматографирования | Не менее 10 мин |

В хроматограф вводят раздельно по 20 мкл раствора стандартного раствора и испытуемого раствора.

*Пригодность хроматографической системы*

- разрешение *(RS)* между пиками ретинола ацетата и альфа-токоферола ацетата должно быть не менее 5,0;

- фактор асимметрии*(AS)* каждого из пиков ретинола ацетата и альфа-токоферола ацетата должен быть не более 1,8

- относительное стандартное отклонение площади каждого из пиков ретинола ацетата и альфа-токоферола ацетата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

- эффективность хроматографической колонки *(N),* рассчитанная по пикам по пику альфа-токоферола ацетата должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика ретинола ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика ретинола ацетата гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца ретинола ацетата, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ретинола ацетата в стандартном образце, %; |

Содержание альфа-токоферола ацетата в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика а-токоферола ацетата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика а-токоферола ацетата гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца а-токоферола ацетата, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание а-токоферола ацетата в стандартном образце, %; |

*Тиамина гидрохлорид, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, никотинамид, фолиевая кислота.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФА).* 0,53 г натрия гексансульфонат моногидрата помещают, в мерную колбу вместимостью 500 мл помещают, растворяют в 400 мл воды, прибавляют 5 мл уксусной кислоты ледяной и 0,25 мл триэтиламина, доводят объём раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют.

*Подвижная фаза (ПФБ).* Ацетонитрил:ПФА 2:3.

Растворитель. 12,8 г аммония ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 500 мл воды, прибавляют 50 мл ацетонитрила, 10 мл уксусной кислоты ледяной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 0,015 г тиамина гидрохлорида, 0,025 г рибофлавина, 0,06 г пиридоксина гидрохлорида, 0,1 г никотинамида, 0,013 г фолиевая кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл растворителя, встряхивают до полного растворения. Полученный раствор нагревают на водяной бане при температуре (80 - 85) °С 10 мин, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем растворителем до метки и перемешивают. Около 15 мл полученного раствора помещают в центрифужную пробирку вместимостью 15 мл и центрифугируют при скорости 8000 об/мин в течение 10 мин. Осторожно из середины надосадочной жидкости, шприцем, отбирают около 2 мл пробы и фильтруют.

Раствор стандартных образцов тиамина гидрохлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида, никотинамида, фолиевой кислоты. Около 0,1 г (точная навеска) стандартного образца никотинамида, 0,06 г (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, 0,015 г (точная навеска) стандартного образца тиамина гидрохлорида, 0,025 г (точная навеска) стандартного образца рибофлавина, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 220 мл раствора уксусной кислоты 1% и нагревают на водяной бане при температуре (85 - 95) °С при постоянном перемешивании до растворения навесок, затем выдерживают 10 мин на ультразвуковой бане, охлаждают, доводят объем раствора раствором уксусной кислоты 1% до метки и перемешивают (раствор 1).

Около 0,013 г (точная навеска) стандартного образца фолиевой кислоты растворяют в смеси 50 мл воды и 2 мл 5 М раствора аммиака в мерной колбе вместимостью 250 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор 2).

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают в качестве стабилиза­тора 0,05 г аскорбиновой кислоты 10 мл раствора 1, прибавляют 30 мл растворителя, перемешивают, затем прибавляют 1 мл раствора 2, доводят объем раствора разбавителем пробы до метки, перемешивают и фильтруют

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25°C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм (для пиридоксина и фолиевой кислоты); 260 нм (для тиамина, рибофлавина и никотинамида); |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время  хроматографирования | Не менее 10 мин |

В хроматограф вводят раздельно по 20 мкл раствора стандартного раствора и испытуемого раствора.

*Пригодность хроматографической системы*

- разрешение *(RS)* между соседними пиками должно быть не менее 2,0;

- фактор асимметрии*(AS)* пиков никотинамида, пиридоксина, фолиевой кислоты, тиамина и рибофлавина должен быть не более 1,5

- относительное стандартное отклонение площади каждого из пиков никотинамида, пиридоксина, фолиевой кислоты, тиамина и рибофлавина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- эффективность хроматографической колонки *(N),* рассчитанная по пикам по пику никотинамида должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание тиамина гидрохлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида, никотинамида, фолиевой кислоты в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика соответствующего компонента хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика соответствующего компонента на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца соответствующего компонента ацетата, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание соответствующего компонента в стандартном образце, %; |

*Селен.* Определение проводят методом спектрофотометрии в соответствии с ОФС «Спектрофотомерия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Магний.* Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 0,55 г магния, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 10 мл фильтрата

3 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают

*Стандартный раствор.* Раствор ионов магния растворяют в объеме воды необходимом для получения концентрации 0,002 мг магния.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа с полым катодом для определения железа; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Расход газа | ацетилен - 80 л/час; воздух- 500 л/час |
| Длина волны | 285,2 нм. |

Измеряют поглощение испытуемого раствора на атомно-абсорбционном спектрометре

Параллельно в тех же условиях измеряют поглощение стандартного раствора

Содержание магнияв препарате в процентах (Х, %) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А* | **–** | поглощение испытуемого раствора |
|  | *А*0 | **–** | поглощение стандартного раствора; |
|  | *a* | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *P* | **–** | содержание цинка в стандартном образце, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, г |

*Цинк.* Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 0,15 г цинка, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 10 мл фильтрата

3 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор.*Раствор ионов цинка растворяют в объеме воды необходимом для получения концентрации 0,002 мг цинка.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 0,15 г цинка, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 10 мл фильтрата

3 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа с полым катодом для определения железа; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Расход газа | ацетилен - 80 л/час; воздух- 500 л/час |
| Длина волны | 213,3 нм. |

Измеряют поглощение испытуемого раствора на атомно-абсорбционном спектрометре

Параллельно в тех же условиях измеряют поглощение стандартного раствора

Содержание цинкав препарате в процентах (Х, %) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А* | **–** | поглощение испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | поглощение стандартного раствора; |
|  | *a* | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *P* | **–** | содержание цинка в стандартном образце, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, г |

*Фосфор.* Определение проводят методом спектрофотометрии в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях».

Раствор стандартного образца фосфора. Около 0,35 г (точная навеска) дигидроортофосфата калия помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 200 мл воды, прибавляют 10 мл 1 серной кислоты разведённой 16 %, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

15 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 2,9 г фосфора, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %, взбалтывают, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

5,0 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В три мерные колбы вместимостью 25 мл помещают: 2 мл испытуемого раствора в колбу № 1 , 2 мл раствора стандартного образца фосфора в колбу № 2, 2 мл воды в колбу № 3. Во все колбы прибавляют по 10 мл ацетатного буферного раствора pH 4,1; по 2,5 мл 1 % раствора аммония молибдата, 2,5 мл свежеприготовленного раствора аскорбиновой кислоты 1 %, доводят объем раствора ацетатным буферным раствором pH 4,1 до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность растворов на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 740 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

В качестве раствора сравнения используют содержимое колбы № 3.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца фосфора, г; |
|  | *a1* | – | навеска препарата, г |
|  |  | – | средняя масса таблетки, мг |
|  | *P* | – | содержание фосфора в стандартном образце, %; |

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