**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Аскорбиновая кислота + Биотин + Кальция пантотенат + Колекальциферол + Никотинамид + Пиридоксина гидрохлорид + Ретинола ацетат + Рибофлавин + Тиамина нитрат + альфа-Токоферол ацетат + Фолиевая кислота + Цианокобаламин + Железо + Йод + Кальций + Магний + Марганец + Медь + Молибден + Селен + Фосфор + Цинк + Хром, таблетки**  ***Acidum ascorbicum + Biotinum + Calcium pantotenas + Colecalciferolum + Nicotinamidum +Pyridocxini hydrochloridum + Retinoli acetas + Riboflavinum + Thiamini nitras + ɑ-Tocopheryli acetas + Acidum folicum + Cyanocobalaminum + Ferrum + Iodum + Calcium + Magnesium + Manganum + Cuprum + Molybdaenum + Selenium + Phosphorus + Zincum + Chromium, tabulettae*** | **ФС**  **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Аскорбиновая кислота + Биотин + Кальция пантотенат + Колекальциферол + + Никотинамид + Пиридоксина гидрохлорид + Ретинола ацетат + Рибофлавин + Тиамина нитрат + альфа-Токоферол ацетат + Фолиевая кислота+ Цианокобаламин + Железо + Йод + Кальций + Магний + Марганец + Медь + Молибден + Селен + Фосфор + Цинк + Хром, таблетки

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы», ОФС «Таблетки» и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы и ниже приведенным требованиям.

Препарат содержит от заявленного количества:

⎯ аскорбиновой кислоты C6H8O6 не менее 90 % и не более 150 %;

⎯ биотина С10H16N2O3S не менее 90 % и не более 150 %;

⎯ кальция пантотената C18H32CaN2O10 не менее 90 % и не более 150 %;

⎯ колекальциферола C27H44O не менее 90 % и не более 165 %;

⎯ никотинамида С6Н6N2O не менее 90 % и не более 150 %;

⎯ пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCI не менее 90 % и не более 150

%;

⎯ ретинола ацетата С22Н32О2 не менее 90 % и не более 165 %;

⎯ рибофлавина C17H20N4O6 не менее 90 % и не более 150 %;

⎯ тиамина нитрата C12H17N4OSˑNO3не менее 90 % и не более 150 %;

⎯ альфа-токоферола ацетата С32Н52О3не менее 90 % и не более 165 %;

⎯ фолиевой кислоты C₁₉H₁₉N₇O₆ не менее 90 % и не более 150 %;

⎯ цианокобаламина C63H88CoN14O14P не менее 90 % и не более 150 %;

⎯кальция карбоната CaCO3 в пересчете на кальций не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ железа фумарата FeC4H2O4 в пересчете на железо не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ магния оксида MgO в пересчете на магний не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ меди оксида CuO в пересчете на медь не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ цинка оксида ZnO в пересчете на цинк не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ хрома хлорида CrCl3 в пересчете на хром не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ натрия молибдата Na2MoO4 в пересчете на молибден не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ марганца сульфата MnSO4 в пересчете на марганец не менее 90 % и не более 125 %;

⎯натрия селената Na2SeO4  в пересчете на селен не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ калия йодида KI в пересчете на йод не менее 90 % и не более 125 %;

⎯ кальция гидрофосфата CaHPO4 в пересчете на фосфор не менее 90 % и не более 125 %.

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

**Подлинность**

*ВЭЖХ*. Время удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемых растворов должно соответствовать времени удерживания соответствующих пиков *р*етинола ацетата, колекальциферола, а-токоферола ацетата, т*иамина нитрата, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида, никотинамида, пантотеновой кислоты в составе кальция пантотената, биотина, фолиевой кислоты, цианокобаламина* на хроматограммах соответствующих растворов стандартного образца или стандартных растворов (раздел «Количественное определение»). ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Спектрофотометрия.УФ - спектр испытуемого раствора должен иметь максимум поглощения при той же длине волны, что и УФ - спектр стандартного раствора по разделу «Количественное определениеМолибден, селен, фосфор» в соответствии с ОФС «Спектрофотомерия в ультрафиолетовой и видимой областях».

А*томно-абсорбционная спектрометрия*. Спектры поглощения испытуемого и соответствующего стандартного раствора *кальция, железа, магния, меди, цинка, марганца или хрома* должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*Качественная реакция.* Определение проводят по разделу «Количественное определение *Аскорбиновая кислота*». Испытуемый раствор титруют дихлорфенолиндофенола раствором в присутствии раствора метафосфорно-уксусной кислот до появления розовой окраски, сохраняющейся в течение 5 сек.

Качественная реакция. Определение проводят в испытании «Количественное определение. *Йод*» реакция с крахмалом. Наблюдается образование синего окрашивания.

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

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

**Количественное определение**

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

Подвижная фаза: - гексан

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 2,85 мг ретинола ацетата, помещают в колбу подходящей вместимости с завинчивающейся крышкой, прибавляют 20 мл диметилсульфоксида и около 25 мл гексана, перемешивают в течение 45 мин на водяной бане при температуре 60 °С. Полученный раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин и после разделения слоев верхний слой гексана переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл.

К оставшемуся слою диметилсульфоксида прибавляют 20 мл гексана, перемешивают в течение 5 мин при температуре 15 – 25 °С и переносят слой гексана в ту же мерную колбу вместимостью 100 мл. Эту операцию повторяют еще дважды, каждый раз прибавляя по 20 мл гексана. Объединенные гексановые извлечения, собирают в ту же мерную колбу, доводят объем раствора гексаном до метки и перемешивают (Раствор А).

В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 5 мл раствора А и доводят объем раствора гексаном до метки, перемешивают, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм (концентрация полученного раствора ретинола ацетата около 11 мкг/мл).

Оставшийся раствор А сохраняют для последующего использования при количественном определении альфа-токоферола ацетата и колекальциферола.

Раствор стандартного образца ретинола ацетата 10 мкг/мл. Около 10,0 мг (точная навеска) стандартного образца ретинола ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и растворяют в гексане. Доводят объем тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Около 15,0 мг (точная навеска) ретинола пальмитата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в гексане, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мл полученного раствора, в ту же колбу помещают 25 мл стандартного раствора ретинола ацетата, перемешивают. Полученный раствор имеет концентрацию ретинола ацетата 7,5 мкг/мл и ретинола пальмитат 7,5 мг/мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 150 х 4,6 мм, силикагель  аминопропилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С ; |
| Детектор: | УФ, 325 нм; |
| Объем пробы: | 50 мкл; |
| Скорость потока: | 1,0 мл/мин. |

Хроматографируют 50 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и записывают хроматограмму.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора:

* *фактор разрешения* *(RS)* между пиками ретинола ацетата и ретинола пальмитата должен быть не менее 10,
* *относительное стандартное отклонение* должно быть не более 3% (5 введений).

Содержание ретинола ацетата С22Н32О2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=

где: S1 - площадь пика ретинола ацетата на хроматограмме испытуемого

раствора;

S0 - площадь ретинола ацетата на хроматограмме раствора стандартного образца;

a0- навеска стандартного образца ретинола ацетата для приготовления стандартного раствора, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого

раствора, мг;

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание ретинола ацетата в стандартном образце ретинола ацетата %;

L - заявленное количества ретинола ацетата в одной таблетке, мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0  - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца ретинола ацетата.

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

*Подвижная фаза:* изопропиловый спирт⎯гексан 1:99.

Испытуемый раствор. Количественно переносят в подходящую колбу 10 мл испытуемого раствора А, полученного в тесте «ретинола ацетат». Содержимое колбы упаривают досуха в вакууме при температуре 18 – 20 °С. Полученный сухой остаток растворяют в 5 мл гексана. Концентрация раствора колекальциферола около 1 мкг/мл.

Раствор стандартного образца *колекальциферола*. Около 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца колекальциферола помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и поэтапно доводят объем раствора гексаном до метки и перемешивают.

В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5 мл полученного раствора, доводят объем раствора гексаном до метки и перемешивают. Концентрация раствора колекальциферола около 1 мкг/мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы

Нагревают стандартный раствор при температуре 60 °С в течение 1 ч для частичной изомеризации витамина D3 до его предшественника.

Хроматографирования Условия:

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 150 х 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С ; |
| Детектор: | УФ, 265 нм; |
| Объем пробы: | 100 мкл; |
| Скорость потока: | 1,0 мл/мин. |

Во время проведения анализа используют посуду из темного стекла.

Вводят в хроматограф раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора:

* *разрешение (RS)*  *между* пиками колекальциферола и его предшественником должно быть не менее 10.
* *относительное стандартное отклонение* для пяти повторных введений стандартного раствора должно быть не более 3,0 %

Содержание колекальциферола C27H44O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=

где: S1 - площадь пика колекальциферола на хроматограмме испытуемого

раствора;

S0 - площадь колекальциферола на хроматограмме раствора

стандартного образца;

a0- навеска стандартного образца колекальциферола для приготовления раствора стандартного образца, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого

раствора, мг;

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание колекальциферола в стандартном образце ретинола ацетат %;

L - заявленное количества колекальциферола в одной таблетке, мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0  - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца колекальциферола.

1,09 - коэффициент коррекции, используемый для учета среднего

количества провитамина D3, присутствующего в пробе.

***Альфа-токоферола ацетат***. Определение проводят методом ВЭЖХ. (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор В.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл переносят 10 мл фосфорной кислоты (85 %), доводят водой объем до метки и перемешивают.

Подвижная фаза: раствор В⎯метанол 5:95.

Испытуемый раствор. 10 мл (точное количество) раствора А, полученного в тесте «Ретинола ацетат», количественно переносят в подходящую колбу. Содержимое колбы упаривают в вакууме досуха при температуре 18-20°С. Сухой осадок растворяют 5 мл метанола (концентрация раствора альфа - токоферола ацетата - около 0,5 мг/мл).

Стандартный раствор. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца альфа-токоферола ацетата помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают. Полученный раствор имеет концентрацию около 0,5 мг/мл.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы

Готовят раствор эргокальциферола в метаноле с концентрацией 0,65 мг/мл (около 65 мг (точная навеска) стандартного образца эргокальциферола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки).

В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1 мл полученного раствора, содержащего около 100 мг (точная навеска) стандартного образца альфа- токоферола ацетата, прибавляют 30 мл метанола, обрабатывают ультразвуком (при необходимости) до полного растворения стандартного образца альфа-токоферола ацетата, охлаждают до температуры 15–25 °С, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Х*роматографические условия.

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 100 х 8,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С; |
| Детектор: | УФ, 254 нм; |
| Объем пробы: | 100 мкл; |
| Скорость потока: | 2,0 мл/мин. |

Во время проведения анализа используют посуду из темного стекла.

Относительное время удерживания соединений: эргокальциферола около 0,5; альфа-токоферола ацетата около 1,0.

Пригодность хроматографической системы:

* *фактор разрешения* *(RS)* между пиками эргокальциферола и альфа-токоферола ацетата должен быть не менее 12,
* *фактор асимметрии пика* *(AS)* — 0,8 - 1,2.
* *относительное стандартное отклонение* стандартного раствора должно быть не более 3,0 % (5 введений)

Вводят в хроматограф равные объемы стандартного и испытуемого растворов, записывают хроматограммы.

Содержание альфа-токоферола ацетата С31Н52О3 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=

где: S1 - площадь пика альфа-токоферола ацетата на хроматограмме

испытуемого раствора;

S0 - площадь пика альфа-токоферола ацетата на хроматограмме

стандартного раствора;

a0- навеска альфа-токоферола ацетата для приготовления

раствора стандартного образца, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого

раствора, мг;

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание альфа-токоферола ацетата в стандартном образце альфа-токоферола ацетата %;

L - заявленное количества альфа-токоферола ацетата в одной таблетке,

мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца альфа-токоферола ацетата.

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

Растворитель: уксусная кислота ледяная⎯ацетонитрил⎯вода 1:5:94.

*Подвижная фаза: В* мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1400 мг натрия гексансульфоната, растворяют в смеси: уксусная кислота ледяная⎯метанол⎯вода 1:27:73 и доводят объем раствора той же смесью до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. Точное количество порошка измельченных таблеток, эквивалентное по содержанию 13,04 мг никотинамида, 3,91 мг пиридоксина гидрохлорида, 3,48 мг рибофлавина и 3,04 мг тиамина нитрата, помешают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя и перемешивают около 30 с до полного суспендирования порошка. Колбу помещают в водяную баню и нагревают в течение 10 мин при температуре 65–70 °С, затем помещают на 10 мин в ультразвуковую баню, и повторяют эту операцию несколько раз, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и используют фильтрат в качестве испытуемого раствора. Раствор необходимо использовать в течение 3 ч после приготовления.

Стандартный раствор. Около 65,0 мг (точная навеска) стандартного образца никотинамида, около 20,0 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, около 18,0 мг (точная навеска) стандартного образца рибофлавина, около 15,0 мг (точная навеска) стандартного образца тиамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл и прибавляют около 200 мл растворителя. Нагревают на водяной бане при температуре 65-70 °С, регулярно помешивая (или попеременно используя водяную и ультразвуковую бани), до полного растворения (около 10 мин). Затем быстро (в течение не более 10 мин) охлаждают на холодной водяной бане до температуры 15–25 °С, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 300 х 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, 5 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С; |
| Детектор: | УФ, 280 нм; |
| Скорость потока: | 1,0 мл/мин; |
| Объем пробы: | 20 мкл. |

Относительное время удерживания соединений: Никотинамид 0,3; Пиридоксина гидрохлорид 0,5; Рибофлавин 0,8; Тиамина нитрата 1,0.

*Пригодность хроматографической системы:*

* *относительное стандартное отклонение* стандартного раствора не должно превышать 3,0 % (5 введений);
* *критерий разрешения* *(RS)* двух пиков не менее 1;
* *фактор ассиметрии* *(AS)* пиков не более 3;
* *точность системы* (*SR*) не более 3 %.

Вводят стандартный и испытуемый растворы, записывают хроматограммы. Содержание пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCI, рибофлавина C17H20N4O6, никотинамида С6Н6N2O, в одной таблетке в процентах от заявленных количеств (X) вычисляют по формуле:

Х=

где: S1 - среднее значение площади пика соответствующего компонента на

хроматограммах испытуемого раствора;

So - среднее значение площади пика соответствующего компонента на хроматограммах стандартного раствора;

a - навеска порошка растертых таблеток, г;

ао **-**навеска стандартного образца соответствующего компонента, г;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце соответствующего компонента, %;

G - средняя масса таблеток, г;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца тиамина гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида, никотинамида;

L - заявленное количество тиамина гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида, никотинамида в одной таблетке, г.

Содержание тиамина нитрата C12H17N4OSˑNO3 , в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: S1 - площадь пика тиамина нитрата на хроматограмме испытуемого

раствора;

S0 - площадь пика тиамина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора;

a0- навеска стандартного образца тиамина нитрата для приготовления стандартного раствора, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание тиамина нитрата в стандартном образце тиамина нитрата,

%;

L - заявленное количества тиамина нитрата в одной таблетке, мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца тиамина гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида, рибофлавина, никотинамида;

0,9706 - коэффициент пересчета (327,36/337,27 – отношение

молекулярной массы тиамина гидрохлорида к молекулярной массе тиамина нитрата);

*Цианокобаламин.* Определение проводят методом ВЭЖХ. (ОФС Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Подвижная фаза: метанол⎯вода 35:65, отфильтрованная и дегазированная.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 25,0 мкг цианокобаламина, переносят в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды и экстрагируют в ультразвуковой бане в течение 10 мин, отфильтровывают через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, около 10 мл водного извлечения, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца цианокобаламина. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца цианокобаламина помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 5 мл полученного раствора, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация цианокобаламина в растворе около 0,5 мкг/мл).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 150 х 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для храматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С; |
| Детектор: | УФ, 550 нм; |
| Объем пробы: | 200 мкл; |
| Скорость потока: | 0,5 мл/мин. |

Пригодность хроматографической системы:

* *относительное стандартное отклонение* пяти повторных введений стандартного раствора не должно превышать 3,0%.
* *критерий разрешения* *(RS)* двух пиков не менее 1;
* *фактор ассиметрии* *(AS)* пиков не более 3;
* *точность системы* (*SR*) не более 3 %.

Вводят стандартный и испытуемый растворы в хроматограф, записывают хроматограммы.

Содержание цианокобаламина C63H88CoN14O14P, в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: S1 - площадь пика цианокобаламина на хроматограмме испытуемого раствора;

S0 - площадь пика цианокобаламина на хроматограмме стандартного

раствора;

a0- навеска стандартного образца цианокобаламина для приготовления стандартного раствора, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание цианокобаламина в стандартном образце цианокобаламина, %;

L - заявленное количества цианокобаламина в одной таблетке, мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца цианокобаламина.

*Фолиевая кислота* Определение проводят методом ВЭЖХ. (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор А.* Готовят тетрабутиламмония гидроксида раствор 25 % в метаноле: навеску тетрабутиламмония гидроксида массой 250 г помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в метаноле, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают.

Раствор Б. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 г диэтилентриаминпентауксусной кислоты, растворяют в натрия гидроксида растворе 1 М, доводят объема раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Фосфорной кислоты раствор 3 М.

*Раствор внутреннего стандарта.* Около 13,0 мг (точная навеска) метилпарагидроксибензоата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 220 мл метанола и перемешивают. В отдельную колбу помещают 2,0 г калия дигидрофосфата и растворяют в 300 мл воды, затем количественно переносят этот раствор в мерную колбу, содержащую метилпарагидроксибензоат. Содержимое мерной колбы перемешивают, прибавляют 300 мл воды, 19 мл раствора А, 7 мл фосфорной кислоты раствора 3 М и 30 мл раствора Б. Доводят pH раствора до 9,8 раствором аммиака (9,5 % - 10,5 %), пропускают через раствор азот в течение 30 мин, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 2,0 г калия дигидрофосфата, прибавляют 650 мл воды, перемешивают до растворения, прибавляют 12 мл раствора А, 7 мл фосфорной кислоты раствора 3 М и 240 мл метанола. Охлаждают до температуры 15–25 °С, доводят pH до 7,0 фосфорной кислотой концентрированной (85 %) или аммиака раствором (9,5 % - 10,5 %), доводят объем раствора водой до метки и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Перед использованием проверяют pH, при необходимости повторно устанавливают pH - 7,0.

Содержание воды и метанола можно варьировать (от 1 до 3 %), добавляя воду или метанол к приготовленной мобильной фазе, или увеличивая pH раствора до 7,15 для получения более четкого разделения на исходной линии фолиевой кислоты и внутреннего стандарта.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 130,0 мкг фолиевой кислоты, помещают в центрифужную пробирку из темного стекла вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл раствора внутреннего стандарта, закрывают пробирку пробкой, встряхивают в течение 10 мин и центрифугируют. Надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор стандартного образца фолиевой кислоты.* Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца фолиевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворе внутреннего стандарта, доводят тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 1 мл полученного раствора, доводят объем раствора раствором внутреннего стандарта до метки и перемешивают (концентрация фолиевой кислоты в растворе около 0,5 мкг/мл).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 300 х 3,9 мм силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С; |
| Детектор: | УФ, 280 нм; |
| Объем пробы: | 50 мкл; |
| Скорость потока: | 1,0 мл/мин. |

Относительное время удерживания соединений: фолиевая кислота -0,8

метилпарагидроксибензоат - 1,0

Во время проведения анализа используют посуду из темного стекла.

Пригодность хроматографической системы:

* *относительное стандартное отклонение* стандартного раствора не должно превышать 3,0 % (5 введений).

Раздельно хроматографируют равные объемы стандартного и испытуемого растворов и записывают хроматограммы.

Содержание фолиевой кислоты C₁₉H₁₉N₇O₆ в одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

Х=,

где: S1 - среднее значение площади пика фолиевой кислоты к площади пика

метилпарагидроксибензоата на хроматограмме испытуемого раствора;

So - отношение площади пика фолиевой кислоты к площади пика метилпарагидроксибензоата на хроматограмме стандартного раствора мг;

a - навеска порошка растертых таблеток, для приготовления

испытуемого раствора, мг;

ао - навеска стандартного образца фолиевой кислоты для приготовления стандартного раствора, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце фолиевой кислоты, %;

G - средняя масса таблеток, г;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца фолиевой кислоты;

L - заявленное количество фолиевой кислоты в одной таблетке, г.

***Биотин.***Метод ВЭЖХ.

*Подвижная фаза.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 85 мл ацетонитрила, 1 г натрия перхлората и 1 мл фосфорной кислоты концентрированной (85 %), доводят водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка измельченных таблеток, эквивалентную по содержанию 0,5 мг биотина, переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл диметилсульфоксида и встряхивают для увлажнения содержимого. Колбу помещают в водяную баню при температуре 60-70 °С на 5 мин, затем обрабатывают ультразвуком в течение 5 мин, прибавляют 200 мл воды, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца биотина.* Около 25,0 мг (точная навеска) стандартного образца биотина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в диметилсульфоксиде, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1 мл полученного раствора, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (концентрация биотина около 2,5 мкг/мл).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 150 х 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С; |
| Детектор: | УФ, 200 нм; |
| Объем пробы: | 200 мкл; |
| Скорость потока: | 1,2 мл/мин. |

Хроматографируют равные объемы стандартного и испытуемого растворов

(записывают хроматограммы и рассчитывают площадь основных пиков).

На хроматограмме раствора:

* *относительное стандартное отклонение* стандартного раствора не должно превышать 3,0 % (5 введений);
* *разрешение (RS)* двух пиков не менее 1;
* *фактор ассиметрии* *(AS)* пиков не более 3;
* *точность системы* (*SR*) не более 3 %.

Содержание биотина С10H16N2O3S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

,

где: S1 — площадь пика биотина на хроматограмме испытуемого раствора;

S0 - площадь пика биотина на хроматограмме стандартного раствора;

a0- навеска стандартного образца биотина для приготовления

раствора стандартного образца, мг;

a- навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого

раствора мг;

G - средняя масса таблеток, мг;

L – заявленное количество биотина в одной таблетке, мг;

P - содержание биотина в стандартном образце биотина, %.

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца биотина.

***Кальция пантотенат в пересчете на пантотеновую кислоту****.* Определение проводят методом ВЭЖХ. (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 7,1 г динатрия гидрофосфата гептагидрата, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Устанавливают pH, 6,7, фосфорной кислотой концентрированной и перемешивают.

*Подвижная фаза*. Фосфорная кислота концентрированная (85 %)⎯вода 1:1000.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка измельченных таблеток, эквивалентную по содержанию 7,0 мг пантотеновой кислоты, помещают в центрифужную пробирку подходящей вместимостью, прибавляют 25 мл растворителя, встряхивают в течение 10 мин, центрифугируют. Надосадочную жидкость фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца кальция пантотената.* Около 30,0 мг (точная навеска) стандартного образца кальция пантотената помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (концентрация кальция пантотената около 0,3 мг/мл).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 150 х 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки: | 20 °С; |
| Детектор: | УФ, 210 нм; |
| Объем пробы: | 20 мкл; |
| Скорость потока: | 1,5 мл/мин. |

Вводят равные объемы стандартного и испытуемого растворов в хроматограф, записывают хроматограммы.

*Пригодность хроматографической системы:*

На хроматограмме раствора:

* *относительное стандартное отклонение* пяти повторных введений стандартного раствора должно быть не более 3,0 %.
* *критерий разрешения* *(RS)* двух пиков не менее 1;
* *фактор ассиметрии* *(AS)* пиков не более 3;
* *точность системы* (*SR*) не более 3 %.

Содержание пантотеновой кислоты C9H17NO5 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

X=

где: S1 - площадь пика кальция пантотената на хроматограмме испытуемого

раствора;

S0 - площадь пика кальция пантотената на хроматограмме стандартного раствора;

а0 - навеска стандартного образца кальция пантотената в растворе, мг;

а – навеска порошка растёртых таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

L – заявленное количество содержания кальция пантотената в одной таблетке, мг;

G - средняя масса таблеток, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце кальция пантотената, %;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца кальция пантотената.

0,92- коэффициент пересчета кальция пантотената в пантотеновую

кислоту.

*Количественное определение минералов*

***Молибден.***Спектрофотометрический метод в соответствии с ОФС «Спектрофотомерия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Натрия фторида раствор.* Растворяют10 г натрия фторида в 200 мл воды, перемешивают до получения насыщенного раствора. Полученный раствор хранят в полиэтиленовом флаконе.

*Железа сульфата раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 498 мг железа (II) сульфата, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Олова (II) хлорида раствор 20 %.* В градуированный лабораторный стакан подходящей вместимости переносят 40 г олова (II)хлорида, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты раствора 6,5 М, нагревают до полного растворения олова (II)хлорида, охлаждают, доводят объем раствора водой до 100 мл и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

*Олова (II) хлорида* *раствор для разведения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4 мл олова (II)хлорида раствора 20 %, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка измельченных таблеток, эквивалентную по содержанию 40,0 мкг молибдена, помещают в термостойкий химический стакан вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной (70 %), накрывают стеклянной крышкой и осторожно кипятят в течение 45 мин. Содержимое стакана охлаждают до температуры 15–25 °С, прибавляют 6 мл хлорной кислоты, накрывают стеклянной крышкой и продолжают нагревать до полного обесцвечивания или бледно-желтого окрашивания раствора. При необходимости, прибавляют дополнительно порцию азотной кислоты и порцию хлорной кислоты в термостойкий химический стакан и продолжают выпаривать досуха.

Смывают стенки стакана и крышку водой и доводят объем тем же растворителем примерно до 50 мл. Раствор кипятят в течение нескольких мин и охлаждают до температуры 15–25 °С. К полученному раствору прибавляют две капли метилового оранжевого и нейтрализуют аммония гидроксидом. Прибавляют 8,2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Содержимое стакана количественно, с помощью воды, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В делительную воронку переносят 50 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл натрия фторида раствора, 0,5 мл железа (II) сульфата раствора, 4,0 мл калия тиоцианата раствора, 1,5 мл олова (II) хлорида раствора 20 % и 15,0 мл амилового спирта. Делительную воронку встряхивают в течение 1 мин. После разделения слоев отбрасывают водный слой. Прибавляют 25 мл олова (II) хлорида раствора для разведения в делительную воронку и встряхивают в течение 15 с. После разделения слоев отбрасывают водный слой.

Переносят органические слои из делительной воронки в центрифужную пробирку и центрифугируют при 2000 об/мин в течение 10 мин.

*Базовый стандартный раствор.* Около 92,0 мг (точная навеска) аммония молибдата переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

20 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Концентрация полученного раствора молибдена около 20 мкг/мл.

*Стандартный раствор.* В лабораторный стакан вместимостью 200 мл переносят 2мл базового стандартного раствора, прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной (70 %). Стакан накрывают стеклянной крышкой. Осторожно кипятят в течение 45 мин, охлаждают до температуры 15-25 °С, прибавляют 6 мл хлорной кислоты, накрывают стеклянной крышкой и продолжают нагревать до полного обесцвечивания или бледно-желтого окрашивания. Раствор упаривают досуха.

Ополаскивают стенки лабораторного стакана и крышку водой, доводят объем раствора тем же растворителем примерно до 50 мл. Раствор осторожно кипятят в течение нескольких мин., охлаждают до температуры 15-25 °С, прибавляют две капли метилового оранжевого и нейтрализуют аммония гидроксида раствором. Прибавляют 8,2 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Содержимое стакана количественно, с помощью воды, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В делительную воронку переносят 50 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора натрия фторида, 0,5 мл железа (II) сульфата раствора, 4,0 мл калия тиоцианата раствора 20 %, 1,5 мл олова (II) хлорида раствора 20 % и 15,0 мл пентанола. Делительную воронку встряхивают в течение 1 мин. После разделения слоев отбрасывают водный слой, прибавляют 25 мл олова (II) хлорида раствора для разведения в делительную воронку, и встряхивают в течение 15 с. После разделения слоев отбрасывают водный слой.

Органические слои переносят из делительной воронки в центрифужную пробирку и центрифугируют при 2000 об/мин в течение 10 мин.

Определяют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов в УФ-свете в 1 см кювете в максимуме поглощения при длине волны 465 нм, используя в качестве раствора сравнения пентанол.

Среднее содержание молибдена (Mo) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

где: A - оптическая плотность испытуемого раствора;

A0 - оптическая плотность стандартного раствора;

a0- навеска аммония молибдата, используемая для приготовления

стандартного раствора, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого

раствора, мг

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание молибдена в стандартном образце молибдена, %;

L - заявленное количество молибдена в одной таблетке, мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного образца молибдена.

0,5434 - коэффициент пересчета аммония молибдата на молибден

(95,947/1235,86)

***Селен.***Спектрофотометрический метод в соответствии с ОФС «Спектрофотомерия в ультрафиолетовой и видимой областях».

Хлористоводородной кислоты раствор. В мерную колбу вместимостью 500 мл переносят 50 мл хлористоводородной кислоты концентрированной (35–38 %), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Аммиака раствор. В мерную колбу вместимостью 500 мл переносят 250 мл аммиака раствора концентрированного (25–28 %), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор А. В мерную колбу вместимостью 500 мл вносят 4,5 г натрия эдетата дигидрата, растворяют в 400 мл воды, добавляют 12,5 г гидроксиламина гидрохлорида, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор Б. В делительную воронку емкостью 250 мл помещают 200 мг 2,3-диаминонафталина, добавляют 200 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М. Промывают раствор тремя порциями циклогексана по 40 мл каждая и отбрасывают слой циклогексана. Полученный раствор фильтруют. Раствор хранят во флаконе темного стекла, под 1 см слоем циклогексана, при температуре от 2 до 8 °С, не более 1 недели.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, эквивалентную по содержанию 20,0 мкг селена, помещают в градуированную лабораторную колбу вместимостью 50 мл. Прибавляют 10 мл азотной кислоты концентрированной и осторожно нагревают на плитке при температуре 30-40 °С до исчезновения признаков первоначальной реакции, вызванной прибавлением азотной кислоты концентрированной, прибавляют 3 мл хлорной кислоты. Продолжают нагревание раствора до появления испарений хлорной кислоты (белого цвета) или до начала потемнения содержимого колбы.

Прибавляют 0,5 мл азотной кислоты концентрированной, если произошло потемнение содержимого колбы, прибавляют дополнительное количество азотной кислоты концентрированной. Продолжают нагревание в течение 10 мин, начиная отсчет с момента появления паров хлорной кислоты или до обесцвечивания содержимого колбы.

Раствор охлаждают до температуры 15–25 °С, прибавляют 2,5 мл хлористоводородной кислоты раствора (3,5–3,8 %) и нагревают при температуре 60-70 °С в течение 3 мин для удаления остатков азотной кислоты, затем доводят до кипения. Охлаждают до температуры 15–25 °С, доводят объем раствора водой до 20 мл. Прибавляют 5 мл раствора А, осторожно перемешивают. Доводят аммиака раствором 12–14 % до pH 1,1 ±0,1 (потенциометрически).

Прибавляют 5 мл раствора Б, осторожно перемешивают. Нагревают на водяной бане при температуре 50 °С в течение 30 мин в защищенном от прямых солнечных лучей месте и охлаждают до температуры 15–25 °С.

Содержимое колбы помещают в делительную воронку, прибавляют 10 мл циклогексана и энергично встряхивают в течение 1 мин. Дают слоям разделиться и удаляют водный слой. Слой циклогексана переносят в пробирку для центрифугирования, центрифугируют при 1000 об/мин в течение 1 мин (для отделения остатков воды).

*Базовый стандартный раствор.* Около 1,0 г (точная навеска) металлического селена помещают в подходящую колбу и растворяют в минимально возможном объеме концентрированной азотной кислоты. Выпаривают раствор досуха, прибавляют 2 мл воды, перемешивают и снова упаривают раствор досуха. Процедуру, добавления воды и выпаривания, повторяют 3 раза.

Сухой остаток растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 3 М, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. Содержание селена в полученном растворе около 1000 мкг/мл.

В мерную колбу вместимостью 250 мл переносят 10 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки и перемешивают (содержание селена около 40 мкг/мл).

В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 5 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки, перемешивают (содержание селена около 2 мкг/мл).

*Стандартный раствор.* В градуированную лабораторную колбу вместимостью 50 мл с притертой пробкой переносят 10 мл базового стандартного раствора с содержанием селена около 1000 мкг/мл. Прибавляют 1 мл хлорной кислоты, 1 мл хлористоводородной кислоты раствора, доводят объем раствора водой до 20 мл. Прибавляют 5 мл раствора А, осторожно перемешивают и доводят аммиака раствором 12–14 % до pH 1,1±0,1 (потенциометрически). Прибавляют 5 мл раствора Б, осторожно перемешивают и нагревают на водяной бане при температуре 50 °С в течение 30 мин, в защищенном от прямых солнечных лучей месте. Охлаждают до температуры 15–25 °С, содержимое колбы помещают в делительную воронку. Прибавляют 10 мл циклогексана, энергично встряхивают в течение 1 мин. Дают слоям разделиться и удаляют водный слой. Переносят слой циклогексана в пробирку для центрифугирования, центрифугируют при 1000 об/мин течение 1 мин, для отделения остатков воды.

*Раствор сравнения.* В градуированную лабораторную колбу вместимостью 50 мл с притертой пробкой переносят 1 мл хлорной кислоты и 1 мл хлористоводородной кислоты раствора, доводят объем раствора водой до 20 мл и перемешивают. Прибавляют 5 мл раствора А, осторожно перемешивают и доводят аммиака раствором 12–14 % до pH 1,1±0,1 (потенциометрически).

Прибавляют 5 мл раствора Б, осторожно перемешивают и нагревают на водяной бане при температуре 50 °С в течение 30 мин в защищенном от прямых солнечных лучей месте, охлаждают до температуры 15–25 °С.

Содержимое колбы помещают в делительную воронку. Прибавляют 10 мл циклогексана и энергично встряхивают в течение 1 мин. Дают слоям отстояться и удаляют водный слой. Слой циклогексана переносят в пробирку для центрифугирования, центрифугируют при 1000 об/мин в течение 1 мин (для отделения остатков воды).

Определяют оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов относительно раствора сравнения, в 1 см кювете, в максимуме поглощения на длине волны 380 нм.

Содержание селена (Se) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

где: A - оптическая плотность испытуемого раствора;

A0 - оптическая плотность стандартного раствора;

a0- навеска селена для приготовления стандартного раствора, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого

раствора, мг

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание селена в стандартном образце селена, %;

L - заявленное количество селена в одной таблетке, мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного раствора селена.

***Фосфор.***Спектрофотометрический метод в соответствии с ОФС «Спектрофотомерия в ультрафиолетовой и видимой областях».

*Серной кислоты раствор.* К 100 мл воды с соблюдением мер предосторожности прибавляют 37,5 мл серной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Аммония молибдата раствор.* Растворяют 12,5г аммония молибдата в 150 мл воды, прибавляют 100 мл серной кислоты раствора и перемешивают.

*Гидрохинона раствор.* Растворяют*.* 0,5 г гидрохинона в 100 мл воды и прибавляют 1 каплю серной кислоты концентрированной.

*Натрия гидросульфита раствор.* Растворяют 20 г натрия метабисульфита в 100 мл воды.

*Базовый стандартный раствор фосфора.* Около 4395,0 мг (точная навеска) калия дигидрофосфата, соответствует 1000 мг фосфора, предварительно высушенного при температуре 105 °С в течение 2-х ч и охлажденного в эксикаторе, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, прибавляют 6 мл серной кислоты (93–95 %), разбавляют водой до требуемого объема и перемешивают. Концентрация фосфора в полученном растворе около 1000 мкг/мл.

*Стандартный раствор.* 4мл базового стандартного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. (Концентрация фосфора около 20 мкг/мл).

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 100 мг фосфора, помещают в подходящую колбу, прибавляют 25 мл азотной кислоты (65 %) и нагревают в течение 30 мин. Для полной минерализации пробы и получения светло-желтого раствора возможно использование дополнительного количества азотной кислоты (65 %).

К полученному раствору прибавляют 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и продолжают нагревание до прекращения выделения коричневых паров.

Раствор охлаждают до температуры 15–25 °С и количественно переносят, небольшими порциями воды, в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 10 мл полученного раствора, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В три отдельные мерные колбы вместимостью 25 мл помещают раздельно по 5 мл стандартного раствора (колба 1), испытуемого раствора (колба 2) и воды (колба 3) (раствор сравнения). В каждую колбу прибавляют по: 1 мл раствора аммония молибдата; 1 мл гидрохинона раствора; 1 мл натрия гидросульфита раствора, перемешивают, доводят объем растворов водой до метки и оставляют на 30 мин.

Определяют оптическую плотность стандартного и испытуемого растворов в УФ-свете в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны около 650 нм. В качестве раствора сравнения используют раствор, приготовленный, как и испытуемый, но с использованием воды (колба 3).

Содержание фосфора (*Р)*, в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по следующей формуле:

где: A - оптическая плотность испытуемого раствора;

A0 - оптическая плотность стандартного раствора;

a0- навеска калия дигидрофосфата, используемая для приготовления

стандартного раствора, мг;

a - навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого

раствора, мг

G- средняя масса таблеток, мг;

P - содержание фосфора в стандартном образце фосфора, %;

L - заявленное количество фосфора в одной таблетке, мг;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

стандартного раствора фосфора.

0,22753 - коэффициент пересчета калия дигидрофосфата в фосфор

***Железо, Кальций, Магний, Марганец, Медь, Хром, Цинк****.* Определение минералов проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии в соответствии с ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия».

Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М. Готовится аналогично хлористоводородной кислоты раствору 1 М. Объем хлористоводородной кислоты концентрированной (плотность около 1,19) - 10,6 мл.

*Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М, содержащий 0,1% лантана(III) хлорида.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М готовят аналогично хлористоводородной кислоты раствору 1 М. Объем концентрированной хлористоводородной кислоты (35 %) 10,3 мл.

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску 0,1 г лантана (III)хлорида, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,125 М, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Азотной кислоты раствор 5 М. Отмеривают мерным цилиндром 345 мл азотной кислоты концентрированной (65 %), помещают в мерную колбу вместимостью 1000,0 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

***Кальций****.* Метод ААС.

*Раствор лантана* (III) *хлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл 26,7 г лантана (III) хлорида гептагидрата, растворяют в хлористоводородной кислоте растворе 0,125 М, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка измельченных таблеток, эквивалентную по содержанию 125,0 мг кальция, помещают в фарфоровый тигель, прокаливают в муфельной печи при температуре около 550 °С от 6 до 12 ч и охлаждают. К содержимому с соблюдением мер предосторожности прибавляют 60 мл хлористоводородной кислоты концентрированной (35 %–38 %) и кипятят в течение 30 мин, периодически смывая внутреннюю поверхность тигля хлористоводородной кислоты раствором 6 М. Содержимое тигля охлаждают и переносят количественно в мерную колбу вместимостью 100 мл. Стенки тигля промывают небольшими порциями хлористоводородной кислоты раствора 6 М и прибавляют в ту же колбу. Доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

В мерную колбу вместимостью 250 мл переносят 10 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл переносят 10 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл раствора лантана (III)хлорида, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки и перемешивают (концентрация раствора кальция около 2,5 мкг/мл).

*Стандартный раствор* *кальция около 400 мкг/мл.*. Около 1,001 г (точная навеска) кальция карбоната, предварительно высушенного при температуре 300 °С в течение 3 ч, охлажденного в эксикаторе в течение 2 ч, растворяют в 25 мл хлористоводородной кислоты растворе 1 М в мерной колбе вместимостью 1000 мл. Раствор кипятят для удаления углерода диокcида и разводят водой до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор* *кальция около 100 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 5 мл стандартного раствора (400 мкг/мл) и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы*

*Приготовление калибровочных растворов кальция*. В 5 мерных колб вместимостью 100 мл помещают по 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл стандартного раствора (100 мкг/мл) прибавляют в каждую колбу по 1 мл лантана (III)хлорида раствора, доводят объем содержимого колб водой до метки и перемешивают. Концентрации растворов с кальция соответственно 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 и 3,0 мкг/мл.

Последовательно определяют поглощение калибровочных и испытуемого растворов на эмиссионной длине волны кальция 422,7 нм с помощью атомно- абсорбционного спектрофотометра.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М, содержащий лантана хлорида раствор 0,1 %.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации калибровочных растворов кальция.

По калибровочному графику определяют концентрацию испытуемого раствора в мкг/мл.

Среднее содержание кальция (Ca) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по следующей формуле:

Х=,

где: C - концентрация кальция в испытуемом растворе, определенная с

помощью калибровочного графика, мкг/мл.

G-средняя масса таблеток, мг;

a -навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

L - заявленное количество кальция в одной таблетке, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце кальция, %;

F - фактор разведении.

***Магний.*** Метод ААС.

*Лантана (III) хлорида раствор* готовят так же, как описано в тесте «Кальций».

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 50 мг магния, переносят в фарфоровый тигель. Далее испытуемый раствор готовят, как описано в разделе «Кальций».

В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 3,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл переносят 2 мл полученного раствора, прибавляют 2 мл лантана (III) хлоридараствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки, перемешивают (концентрация магния в испытуемом растворе около 0,3 мкг/мл).

*Стандартный раствор* *магния около 1000 мкг/мл.* Около 1000 мг (точная навеска) ленты металлического магния помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор* *магния около 20 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 2мл стандартного раствора (1000 мкг/мл) и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125М до метки.

*Калибровочные растворы*

*Приготовление калибровочных растворов магния*. В 5 мерных колб вместимостью 100 мл помещают по 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл стандартного раствора 20 мкг/мл, прибавляют в каждую колбу по 1 мл лантана (III)хлорида раствора, доводят объем содержимого колб хлористоводородной кислоты раствором 0,125М до метки и перемешивают и перемешивают.

Концентрация магния калибровочных растворов соответственно 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 и 0,6 мкг/мл.

Последовательно определяют поглощение стандартных растворов на эмиссионной длине волны магния 285,2 нм с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М, содержащий 0,1 % лантана (III) хлорида раствор.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации магния.

По калибровочному графику определяют концентрацию испытуемого раствора в мкг/мл.

Среднее содержание магния (Mg) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: C - концентрация магния в испытуемом растворе, определенная с

помощью калибровочного графика, мкг/мл.

G-средняя масса таблеток, мг;

a -навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

L - заявленное количество магния в одной таблетке, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце магния, %;

F - коэффициент разведения испытуемого раствора;

***Железо.***Метод ААС.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 10,0 мг железа, переносят в фарфоровый тигель. Далее готовят раствор, как описано в разделе «Кальций», без добавления лантана (III) хлорида раствора.

В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 10 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки и перемешивают (концентрация железа в растворе около 4 мкг/мл).

*Стандартный раствор* *железа около 100 мкг/мл.* Около 100,0 мг (точная навеска) порошка железа помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 25 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, встряхивают, доводят водой объем раствора до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы*

*Приготовление калибровочных растворов железа*. В 5 мерных колб вместимостью 100 мл помещают по 2,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0 мл стандартного раствора 100 мкг/мл доводят объемы содержимого колб водой до метки и перемешивают.

Концентрация железа калибровочных растворов соответственно 2,0; 4,0; 5,0; 6,0 и 8,0 мкг/мл.

Последовательно определяют поглощение стандартных и испытуемого растворов на эмиссионной длине волны железа 248,3 нм с помощью атомно - абсорбционного спектрофотометра.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации железа.

По калибровочному графику определяют концентрацию испытуемого раствора в мкг/мл.

Среднее содержание железа (Fe) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: C - концентрация железа в испытуемом растворе, определенная с помощью калибровочного графика, мкг/мл.

G-средняя масса таблеток, мг;

a -навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

L - заявленное количество железа в одной таблетке, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце железа, %;

F – фактор разведения.

***Медь.***Метод ААС.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 5,0 мг меди, помещают в фарфоровый тигель и далее раствор готовят, как описано в разделе «Кальций», без добавления лантана (III) хлорида раствора.

В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 4 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до метки, и перемешивают (концентрация меди в испытуемом растворе около 2 мкг/мл).

*Стандартный раствор меди* *около 1000 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают около 1,0 г (точное количество) медной фольги, растворяют в минимальном объеме азотной кислоты раствора 50 % и доводят объем раствора азотной кислоты раствором 1 % до метки.

*Стандартный раствор* *меди около 100 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 10 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл) и разбавляют хлористоводородной кислоты раствором 0,125 М до требуемого объема.

*Калибровочные растворы*

*Приготовление калибровочных растворов меди*. В 5 мерных колб вместимостью 200 мл помещают по 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 мл стандартного раствора 100 мкг/мл доводят объемы содержимого колб водой до метки и перемешивают.

Концентрация калибровочных растворов меди: 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 и 4,0 мкг/мл.

Последовательно определяют поглощение стандартных и испытуемого растворов на эмиссионной длине волны меди 324,7 нм с помощью атомно­абсорбционного спектрофотометра.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации меди. По калибровочному графику определяют концентрацию испытуемого раствора в мкг/мл.

Содержание меди (Cu) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: C - концентрация меди в испытуемом растворе, определенная с помощью калибровочного графика, мкг/мл.

G-средняя масса таблеток, мг;

a -навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

L - заявленное количество меди в одной таблетке, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце меди, %;

F - фактор разведения.

***Цинк.***Метод ААС.

Испытуемый раствор. Точное количество порошка растертых таблеток, эквивалентное 25,0 мг цинка, переносят в фарфоровый тигель. Далее готовят испытуемый раствор, как описано в разделе «Определение кальция», без добавления раствора лантана (III) хлорида.

В мерную колбу вместимостью 250 мл переносят 5 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 10 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки, перемешивают. Концентрация цинка в испытуемом растворе около 2 мкг/мл.

Стандартный раствор *цинка около 1000 мкг/мл. О*около 311,0 мг (точная навеска) цинка помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М и, в случае необходимости, нагревают до растворения. Затем охлаждают раствор и доводят водой до метки и перемешивают.

Стандартный раствор *цинка около 50 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью 200 мл переносят 10 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл) и доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки.

Калибровочные растворы

*Приготовление калибровочных растворов цинка*. В 5 мерных колб вместимостью 100 мл помещают по 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 мл стандартного раствора 50 мкг/мл доводят объемы содержимого колб хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки и перемешивают.

Концентрация калибровочных растворов цинка соответственно: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 и 2,5 мкг/мл.

Последовательно определяют поглощение калибровочных и испытуемого растворов на эмиссионной длине волны цинка 213,8 нм с помощью атомно­абсорбционного спектрофотометра.

*Раствор сравнения.* Хлористоводородной кислоты раствор 0,125 М.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации цинка. По калибровочному графику определяют концентрацию испытуемого раствора в мкг/мл.

Среднее содержание цинка (Zn) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: С - концентрация цинка в испытуемом растворе, определенная с

помощью калибровочного графика, мкг/мл;

a- навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

G - средняя масса таблеток, мг;

L – заявленное количество цинка в одной таблетке, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце цинка, %;

F - фактор разведения.

***Марганец.***Метод ААС.

Испытуемый раствор: Точное количество порошка растертых таблеток, эквивалентное по массе 5,0 мг марганца помещают в фарфоровый тигель и далее испытуемый раствор готовят, как описано в разделе «Определение кальция», без добавления лантана (III) хлорида раствора.

В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 10 мл полученного раствора, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки и перемешивают.

В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 5 мл раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки и перемешивают. Концентрация марганца в испытуемом растворе около 1 мкг/мл.

Стандартный раствор *марганца - около 1000 мкг/мл.* Около 1,0 г (точная навеска) марганца помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 20 мл азотной кислоты (65 %), доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 6 М до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор* *марганца около 50 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 200 мл переносят 10 мл стандартного раствора 1000 мкг/мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки и перемешивают.

Калибровочные растворы

*Приготовление калибровочных растворов марганца*. В 5 мерных колб вместимостью 100 мл помещают по 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл стандартного раствора 50 мкг/мл доводят объемы содержимого колб хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки и перемешивают.

Концентрация марганца калибровочных растворов соответственно: 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; 1,5; мкг/мл.

Последовательно определяют поглощение калибровочных растворов на эмиссионной длине волны марганца 279,5 нм с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра.

*Раствор сравнения*. Хлористоводородной кислоты раствор 0,125М.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации марганца. По калибровочному графику определяют концентрацию испытуемого раствора в мкг/мл.

Среднее содержание марганца (Mn) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: С - концентрация марганца в испытуемом растворе, определенная с помощью калибровочного графика, мкг/мл;

a- навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

G - средняя масса таблеток, мг;

L – заявленное количество марганца в одной таблетке, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце марганца, %;

F – фактор разведения.

***Хром.***Метод ААС.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 100 мкг хрома, помещают в фарфоровый тигель и далее испытуемый раствор готовят, как описано в разделе «Кальций», без добавления лантана (III) хлорида раствора (концентрация хрома около 1 мкг/мл).

*Стандартный раствор хрома* 1000 мкг/мл*.* Около 2,829 г (точная навеска) калия дихромата, предварительно высушенного при температуре 120 °С в течение 4 ч, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор необходимо хранить в полиэтиленовом контейнере.

*Стандартный раствор* *хрома около 10 мкг/мл. В* мерную колбу вместимостью 1000 мл переносят 10 мл стандартного раствора (1000 мкг/мл), прибавляют 50 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы*

*Приготовление калибровочных растворов хрома*. В 4 мерные колбы вместимостью 100 мл помещают по 10; 20; 30, 40 мл стандартного раствора 10 мкг/мл доводят объемы содержимого колб хлористоводородной кислотой раствором 0,125 М до метки и перемешивают.

Концентрация хрома калибровочных растворов соответственно 1,0; 2,0; 3,0 и 4,0 мкг/мл.

Последовательно определяют поглощение стандартных растворов на эмиссионной длине волны хрома 357,9 нм с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра.

*Раствор сравнения*. Хлористоводородной кислоты раствор 0,125М.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации хрома. По калибровочному графику определяют концентрацию испытуемого раствора в мкг/мл.

Среднее содержание хрома (Cr) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X), вычисляют по формуле:

Х=,

где: С - концентрация хрома в испытуемом растворе, определенная с

помощью калибровочного графика, мг/мл;

G - средняя масса таблеток, мг;

L - заявленное количество хрома в одной таблетке, мг;

a- навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

Р - содержание основного вещества в стандартном образце хрома, %;

F - фактор разведения.

***Аскорбиновая кислота.***Титриметрический метод.

*Раствор метафосфорно-уксусной кислот.* Растворяют 15 г метафосфорной кислоты в смеси уксусная кислота ледяная - вода (100:40) и разводят водой до 500 мл. Раствор используют в течение 2 дней после приготовления.

*Стандартный раствор дихлорфенолиндофенола.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 50 мг дихлорфенолиндофенола натриевой соли, прибавляют 50 мл воды, содержащей 42 мг натрия гидрокарбоната, встряхивают, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют раствор во флакон темного стекла с притертой пробкой. Раствор хранят в посуде янтарного стекла с притертой пробкой, в течение 3 дней после приготовления. Стандартизируют раствор непосредственно перед использованием.

*Стандартизация раствора дихлорфенолиндофенола.* Около 50,0 мг (точная навеска) аскорбиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метафосфорно - уксусной кислот растворе и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 2 мл полученного раствора тотчас, содержащую 5 мл раствора метафосфорно - уксусной кислот и быстро титруют раствором дихлорфенолиндофенола до появления розовой окраски, сохраняющейся не менее 5 с.

Контрольный опыт, титруют раствор, состоящий из 7 мл раствора метафосфорно-уксусной кислот и объема воды, эквивалентного объему раствора дихлорфенолиндофенола, затраченного на титрование раствора аскорбиновой кислоты.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 100,0 мг аскорбиновой кислоты, переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл, добавляют 75 мл раствора метафосфорно-уксусной кислот и встряхивают в течение 30 мин. Раствор доводят водой до метки и перемешивают. Часть раствора переносят в пробирку необходимого объема для центрифугирования и центрифугируют при 2000 об/мин до получения чистой надосадочной жидкости.

В коническую колбу емкостью 50 мл переносят 4 мл надосадочной жидкости, прибавляют 5 мл раствора метафосфорно-уксусной кислот и титруют дихлорфенолиндофенола раствором до появления розовой окраски, сохраняющейся в течение 5 с.

Параллельно проводят контрольный опыт, титруя дихлорфенолиндофенолом раствор, состоящий из 5,5 мл раствора метафосфорно-уксусной кислот и 15 мл воды.

Расчет содержания аскорбиновой кислоты в мг (mv), в объеме раствора, взятом для титрования, проводят по следующей формуле:

mv=(V1 –V2)T,

где: V1- объем раствора дихлорфенолиндофенола, израсходованного на титрование объема испытуемого раствора, взятого на титрование, мл;

V2 - объем раствора дихлорфенолиндофенола, израсходованного в

контрольном опыте, мл;

T — количество аскорбиновой кислоты, соответствующее 1 мл раствора

дихлорфенолиндофенола (1 мл раствора дихлорфенолиндофенола соответствует 0,1 мг аскорбиновой кислоты), мг.

Содержания аскорбиновой кислоты C6H8O6 в таблетке, в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

Х=,

где: mv - содержание аскорбиновой кислоты в объеме раствора, взятом на

титрование, мг;

G - средняя масса таблеток, мг;

a - масса навески порошка таблеток, мг.

L – заявленное количество содержания аскорбиновой кислоты в одной

таблетке, г;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора

аскорбиновой кислоты.

***Йод.***Титриметрический метод.

*Бромная вода* (насыщенный водный раствор брома). 3 мл брома помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 100 мл холодной (не выше 8 °С) воды. Колбу закрывают пробкой и встряхивают.

*Натрия тиосульфата раствор 0,005 М.* Готовят 0,1 М раствор натрия тиосульфата: 26 г натрия тиосульфата и 0,1 г натрия карбоната безводного растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 1000 мл и доводят объем раствора водой до метки. Раствор оставляют на 2 сут в защищенном от света месте. При наличии осадка жидкость с осадка сливают 10 мл натрия тиосульфата раствора 0,1М помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Индикатор крахмал.* Смешивают 1 г крахмала растворимого и 10 мг ртути йодной с достаточным количеством холодной при температуре 2 – 8 °С воды до получения тонкодисперсной пасты. К смеси прибавляют 200 мл кипящей воды и кипятят в течение 1 мин при постоянном перемешивании. Смесь охлаждают, используют только прозрачный раствор.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 3,0 мг йода, помещают в никелевый тигель, прибавляют 5 натрия карбоната, 5 мл натрия гидроксида раствора 50 % и 10 мл спирта 95% (необходимо, чтобы вся смесь была увлажнена).

Тигель нагревают на паровой бане до испарения спирта и сушат в течение 30 мин при температуре 100 °С. Далее содержимое в тигле помещают на 15 мин в муфельную печь и прокаливают при температуре 500 °С. Тигель охлаждают, прибавляют 25 мл воды, накрывают крышкой и кипятят в течение 10 мин.

Полученный раствор фильтруют и переносят количественно при помощи небольших порций кипящей воды в подходящую коническую колбу, прибавляют фосфорную кислоту концентрированную (85 %) до тех пор, пока раствор не станет нейтральным по метиловому оранжевому и прибавляют еще 1 мл фосфорной кислоты концентрированной, бромную воду и кипятят раствор до обесцвечивания и в течение 5 мин после обесцвечивания. Затем в раствор прибавляют несколько кристалликов салициловой кислоты и охлаждают до температуры 20 °С.

К полученному раствору прибавляют 1 мл фосфорной кислоты (85 %), около 0,5 г калия йодида и титруют свободный йод 0,005 М раствором натрия тиосульфата, прибавляя раствор крахмала после исчезновения окраски свободного йода.

Каждый мл 0,005 М раствора натрия тиосульфата эквивалентен 105,8 мкг йода.

Среднее содержание йода (I) в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=

где: V – объем тиосульфата натрия, использованного для титрования, мл;

M - молярность раствора тиосульфата натрия;

a -навеска порошка таблеток для приготовления испытуемого раствора, мг;

G -средняя масса таблеток, мг.

L - заявленное количество йода в одной таблетке, мг;

**Хранение** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».