**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аскорбиновая кислота+Кальция глюконат+Парацетамол+Рутозида тригидрат+Фенилэфрина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь** |  | **ФС** |
| **Acidum ascorbicum+Calcii gluconas+Paracetamolum+Rutosidi trihydricum+Phenylephrini hydrochloridum, pulvis pro solutionibus perorali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат аскорбиновая кислота+кальция глюконат+парацетамол+рутозида тригидрат+фенилэфрина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для приёма внутрь. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Порошки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит:

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества парацетамола С8H9NO2;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества аскорбиновой кислоты C6H8O6;

- не менее 90,0 % и не более 100,0 % от заявленного количества кальция глюконата C12H22CaO14·H2O;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества рутозида тригидрата C27H30O16·3H2O;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества фенилэфрина гидрохлорида C9H13NO2·HCl.

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

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.*Время удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемых растворов должно соответствовать времени удерживания соответствующих пиков *аскорбиновой кислоты, парацетамола, рутозида, фенилэфрина гидрохлорида* на хроматограммах растворов стандартных образцов и стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Навеску порошка, эквивалентную около 200 мг кальция глюконата, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды и тщательно перемешивают, фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 8-15 мкм. К 2 мл фильтрата прибавляют 0,3 мл железа(III) хлорида раствора 3 %. Должно наблюдаться образование бурого окрашивания.

**Время растворения.** Не более 2 мин. Допускается опалесценция раствора и наличие нерастворенных частиц желтого цвета (ОФС «Время растворения»). Содержимое одного пакетика растворяют в 200 мл горячей воды при постоянном перемешивании. Внешний вид раствора оценивают через 2 мин.

**pH.** В соответствии с ОФС «Ионометрия», метод 3.

**Масса содержимого упаковки.** В соответствии с требованиями ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

**Однородность дозирования**

*Аскорбиновая кислота, парацетамол, рутозид, фенилэфрина гидрохлорид*

Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение. Аскорбиновая кислота, парацетамол, рутозид, фенилэфрина гидрохлорид».

*Испытуемый раствор.* Содержимое одного пакетика помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин при периодическом встряхивании, не допуская нагревания выше 25 °С, прибавляют около 180 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,05 %, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин при периодическом встряхивании, не допуская нагревания выше 25 °С, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор для определения парацетамола.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор для определения аскорбиновой кислоты. Содержимое одного пакетика помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют около 190 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,05 %, интенсивно встряхивают в течение 2 мин, не допуская нагревания выше 25 °С, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки и перемешивают.

Содержание аскорбиновой кислоты С6H8O6 в одном пакетике в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика аскорбиновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора для определения аскорбиновой кислоты; |
|  | *S*0 | − | площадь пика аскорбиновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца аскорбиновой кислоты, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце аскорбиновой кислоты, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество аскорбиновой кислоты в одном пакетике, мг. |

Содержание парацетамола С8H9NO2 в одном пакетике в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора для определения парацетамола; |
|  | *S*0 | − | площадь пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца парацетамола, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце парацетамола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество парацетамола в одном пакетике, мг. |

Содержание рутозида тригидрата C27H30O16·H2O, фенилэфрина гидрохлорида C9H13NO2·HCl в одном пакетике в процентах от заявленного количества(*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика рутозида/ фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рутозида/ фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца рутозида тригидрата/ фенилэфрина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце рутозида тригидрата/ фенилэфрина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество рутозида тригидрата/ фенилэфрина гидрохлорида в одном пакетике, мг. |

*Кальция глюконат.* Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом титриметрии.

*Испытуемый раствор.* Содержимое одного пакетика помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл (далее определение проводят, как описано в разделе «Количественное определение. Кальция глюконат»).

Содержание кальция глюконата C12H22CaO14·H2O в одном пакетике в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | – | объем 0,01 М раствора натрия эдетата, пошедшего на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  | *K* | − | поправочный коэффициент к титру 0,01 М раствора натрия эдетата; |
|  | *L* | − | заявленное количество кальция глюконата в одном пакетике, мг. |

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Гептансульфоната раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 950 мл воды, 2,2 г натрия гептансульфоната и 4,7 мл муравьиной кислоты безводной, навеску растворяют, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным или хранят при температуре 15-25 ºС не более 3 сут.

*Подвижная фаза А (ПФ А).* Ацетонитрил—гептансульфоната раствор 15:85. Раствор используют свежеприготовленным или хранят при температуре 15-25 ºС не более 2 сут.

*Подвижная фаза Б (ПФ Б).* Ацетонитрил—гептансульфоната раствор 40:60. Раствор используют свежеприготовленным или хранят при температуре не выше 15-25  ºС не более 2 сут.

*Растворитель.* Смесь метанола и гептансульфоната раствора в соотношении 10:90. Раствор используют свежеприготовленным или хранят при температуре не выше 15-25  ºС не более 2 сут.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, содержащую около 50 мг парацетамола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл метанола, тщательно встряхивают в течение 5 мин, прибавляют 40 мл гептансульфоната раствора, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, не допуская нагревания выше 25 °С, доводят объем раствора гептансульфоната раствором до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца 4-аминофенола 20 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца 4-аминофенола (CAS 123-30-8), растворяют в растворителе, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца 4-аминофенола 1 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца 4-аминофенола 20 мкг/мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца 4-аминофенола 1 мкг/мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца 4-аминофенола 20 мкг/мл, доводят объем раствора испытуемым раствором до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образцов | 10 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 272 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; | |
| Время регистрации хроматограмм | 23 мин. | |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время/мин | ПФ А,% | ПФ Б, % |
| 0-15 | 100→60 | 0→40 |
| 15-18 | 60→0 | 40→100 |
| 18-23 | 0 | 100 |
| 23-28 | 0→100 | 100→0 |
| 28-40 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца 4-аминофенола 1 мкг/мл, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, растворитель и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания* пика парацетамола – 1 (около 6 мин), 4-аминофенола – 1,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум* *(S/N)* для пика 4-аминофенола должно быть не менее 10/1.

На хроматограмме раствора стандартного образца 4-аминофенола 1 мкг/мл:

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 4-аминофенола должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии (As)* пика 4-аминофенола должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* значений времени удерживания и площади пика 4-аминофенола должно быть не более 10 % (6 введений);

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками парацетамола и 4-аминофенола должно быть не менее 2,5.

Содержание 4-аминофенола в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика 4-аминофенола на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца 4-аминофенола, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого пакетиков, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце 4-аминофенола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество парацетамола в одном пакетике, мг. |

Не учитывают пики растворителя и пики с площадью менее площади пика 4-аминофенола на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,02 %).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 4-аминофенола – не более 0,15 %.

**Вода.** Не более 2 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) порошка.

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

**Количественное определение**

*1. Аскорбиновая кислота, парацетамол, рутозида тригидрат, фенилэфрина гидрохлорид.* Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

*Подвижная фаза А (ПФ А).* Трифторуксусной кислоты раствор 0,05 %.

*Подвижная фаза В (ПФ В).* Ацетонитрил—трифторуксусной кислоты раствор 0,05 % 30:70. Раствор используют свежеприготовленным или хранят при температуре 2 – 8 ºС не более 3 сут.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, эквивалентную около 325 мг парацетамола, 20 мг рутозида, 10 мг фенилэфрина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл метанола, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 мин при периодическом встряхивании, не допуская нагревания выше 25 °С, прибавляют около 180 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,05 %, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 10 мин при периодическом встряхивании, не допуская нагревания выше 25 °С, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор для определения парацетамола.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор для определения аскорбиновой кислоты. Точную навеску порошка, эквивалентную около 200 мг аскорбиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют около 190 мл трифторуксусной кислоты раствора 0,05 %, интенсивно встряхивают в течение 2 мин, не допуская нагревания выше 25 °С, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор*. Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца *парацетамола*, около 20 мг (точная навеска) стандартного образца *рутозида тригидрата*, около 10 мг (точная навеска) стандартного образца *фенилэфрина гидрохлорида* помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 18 мл метанола, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным или хранят при температуре не выше 15 ºС не более 5 сут.

Раствор стандартного образца аскорбиновой кислоты. Около 16 мг (точная навеска) стандартного образца аскорбиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в трифторуксусной кислоты растворе 0,05 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора трифторуксусной кислоты раствором 0,05 % до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Раствор используют свежеприготовленным или хранят при температуре не выше 15 ºС не более 5 сут.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образцов | 15 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический,  215 нм (фенилэфрина гидрохлорид),  245 нм (парацетамол, аскорбиновая кислота),  254 нм (рутозид). |
| Объём пробы | 10 мкл; | |
| Время регистрации хроматограмм | 25 мин. | |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время/мин | ПФ А,% | ПФ Б, % |
| 0-5 | 95 | 5 |
| 5-25 | 95→0 | 5→100 |
| 25-30 | 0→95 | 100→5 |
| 30-40 | 95 | 5 |

Уравновешивают колонку ПФБ–ПФА (5:95) до достижения стабильной базовой линии. Хроматографируют стандартный раствор, раствор стандартного образца аскорбиновой кислоты, испытуемый раствор (для определения рутозида и фенилэфрина гидрохлорида), испытуемый раствор для определения парацетамола и испытуемый раствор для определения аскорбиновой кислоты.

*Время удерживания* пика аскорбиновой кислоты – около 2 мин, фенилэфрина – около 6 мин, парацетамола – около 12 мин, рутозида – около 24 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора и раствора стандартного образца аскорбиновой кислоты:

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам определяемых веществ должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

- *фактор асимметрии (As)* пиков определяемых веществ должен быть не более 2,5, для аскорбиновой кислоты – не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пиков определяемых веществ должно быть не более 2 % (6 введений).

Содержание рутозида тригидрата C27H30O16·3H2O, фенилэфрина гидрохлорида C9H13NO2·HCl в препарате, в процентах от заявленного количества(*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика рутозида/ фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рутозида/ фенилэфрина гидрохлорида на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска порошка, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца рутозида тригидрата/ фенилэфрина гидрохлорида, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого пакетика, г; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце рутозида тригидрата/ фенилэфрина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество рутозида тригидрата/ фенилэфрина гидрохлорида в одном пакетике, мг. |

Содержание парацетамола С8H9NO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика парацетамола на хроматограмме испытуемого раствора для определения парацетамола; |
|  | *S*0 | − | площадь пика парацетамола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска порошка, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца парацетамола, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого пакетика, г; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце парацетамола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество парацетамола в одном пакетике, мг. |

Содержание аскорбиновой кислоты С6H8O6 в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика аскорбиновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора для определения аскорбиновой кислоты; |
|  | *S*0 | − | площадь пика аскорбиновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | *a1* | − | навеска порошка, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца аскорбиновой кислоты, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого пакетика, г; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце аскорбиновой кислоты, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество аскорбиновой кислоты в одном пакетике, мг. |

*2. Кальция глюконат.* Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом титриметрии.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, эквивалентную около 200 мг кальция глюконата,помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 90,0 мл горячей воды, охлаждают раствор до температуры 15-25 ºС, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

В коническую колбу вместимостью 100 мл помещают 20,0 мл испытуемого раствора, прибавляют 0,03 г индикаторной смеси хромового темно-синего, 10 мл аммония хлорида буферного раствора pH 10,0 и титруют при осторожном перемешивании 0,01 М раствором натрия эдетата до изменения окраски раствора от ярко-оранжевой к ярко-зеленой.

1,0 мл 0,01 М раствора натрия эдетата соответствует 4,484 мг кальция глюконата моногидрата.

Содержание кальция глюконата C12H22CaO14·H2O в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *V* | – | объем 0,01 М раствора натрия эдетата, пошедшего на титрование испытуемого раствора, мл; |
|  | *K* | − | поправочный коэффициент к титру 0,01 М раствора натрия эдетата; |
|  | *a* | − | навеска порошка, г; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого пакетика, г; |
|  | *L* | − | заявленное количество кальция глюконата в одном пакетике, мг. |

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