**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Кальция карбонат+Колекальциферол, ФС**

**таблетки жевательные**

**Кальция карбонат+Колекальциферол,**

**таблетки жевательные**

**Calcii carbonas+** **Colecalciferolum,**

**tabulettae masticatoriae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Кальция карбонат + Колекальциферол, таблетки жевательные. Препарат содержит от заявленного количества не менее 90,0 % и не более 110,0 % кальция карбоната СаСО3 и не менее 80,0 % и не более 130,0 % колекальциферола С27Н44О.

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

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

**Подлинность**

Определение проводят методом ВЭЖХ по разделу «Количественное определение» в соответвтвии с ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика колекальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола.

*1.Качественная реакция*

Навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 200 мг кальция, растворяют в 10 мл горячей воды, встряхивают в течение 5 мин и фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 8 – 15 мкм. 1 мл фильтрата должен давать характерную реакцию на *кальций* (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

*2.Качественная реакция*

Навеска порошка растертых таблеток, эквивалентная около 114 мг кальция, должна давать характерную реакцию А на *карбонаты* (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Однородность дозирования**

*Кальция карбонат.* Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС « Однородность дозирования» (способ 2).

*Колекальциферол*

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» (способ 1) методом ВЭЖХ в соответствии с разделом «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл количественно вносят растертую в порошок таблетку с помощью 15 мл метанола раствора 90 % при дозировке 200 МЕ или в мерную колбу вместимостью 50 мл с помощью 30 мл метанола раствора 90 % при дозировке 400 МЕ. Содержимое колбы перемешивают в течение 5 мин, затем обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин с периодическим встряхиванием, не допуская нагревания раствора, далее содержимое колбы охлаждают, доводят объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивают и фильтруют через мембранный с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Раствор должен быть защищен от действия света. Раствор используют свежеприготовленным.

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

$$\frac{S1∙ao∙F∙1∙5∙P∙100∙1000}{So∙1∙100∙100∙25∙100∙L}= \frac{S∙ao∙F∙P }{So∙50∙L},$$

где:

S1 – площадь пика колекальциферола на хроматограмме испытуемого раствора

S0 – площадь пика колекальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца

аo – навеска стандартного образца колекальциферола, мг

F – фактор разведения испытуемого раствора, мл

P – содержание основного вещества в стандартном образце колекальциферола, %

L – заявленное количество колекальциферола в таблетке, мкг

**Микробиологическая чистота.** Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**

*Колекальциферол*

Определение проводят методом ВЭЖХ в соответствии с требованиями ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»

*Подвижная фаза.* Вода – метанол (раствор 90 %) в соотношении 3:97.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску порошка растертых таблеток эквивалентную 200 МЕ, прибавляют 20 мл раствора метанола 90 %, перемешивают в течение 5 мин, обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин с периодическим встряхиванием, не допуская нагревания раствора, далее содержимое колбы охлаждают, доводят объем раствора до метки тем же растворителем, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Раствор должен быть защищен от действия света. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца колекальциферола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца колекальциферола, прибавляют 70 мл метанола раствора 90 %, перемешивают до полного растворения, доводят объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом раствором 90 % до метки и перемешивают.

Раствор должен быть защищен от действия света. Раствор используют свежеприготовленным.

*Условия хроматографирования*

Колонка: 150 х 4,6 мм, силикагель октадецисилильный, 5 мкм;

Скорость ПФ: 1 мл/мин;

Детектор спектрофотометрический: 264 нм;

Объем вводимой пробы: 100 мкл;

Температура колонки: 25º С;

Время хроматографирования: около 15 мин.

Время удерживания колекальциферола около 6 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца колекальциферола и испытуемый раствор

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола:

- относительное стандартное отклонение площади пика колекальциферола должно быть не более 2 % (6 введений);

- эффективность хроматографической колонки (N), рассчитанная по пику колекальциферола, должна быть не менее 5000 теоретических тарелок;

- фактор ассиметрии (As) пика колекальциферола должен быть не более 2,0.

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

$$Х=\frac{S1∙ao∙25∙1∙5∙G∙P∙1000∙100}{So∙a1∙100∙100∙25∙100∙L}= \frac{S1∙ao∙G∙P}{So∙a1∙2∙L},$$

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

 Sо - площадь пика колекальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца;

 а – навеска порошка растертых таблеток, мг;

 ао - навеска стандартного образца колекальциферола, мг;

 G – средняя масса таблетки, мг;

 Р – содержание основного вещества в стандартном образце колекальциферола, %;

 L – заявленное количество колекальциферола в таблетке, мкг.

Содержание колекальциферола в препарате в МЕ (Y) вычисляют по формуле:

$$Y=\frac{X∙L}{0,025∙100},$$

А где: Х - содержание колекальциферола в одной таблетке в процентах от заявленного количества;

 L – заявленное содержание колекальциферола в таблетке, мкг.

*Кальций*

Определение проводят титриметрическим методом.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную около 57,14 мг кальция помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл воды, 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин. После охлаждения раствора, добавляют 20 мл воды, доводят рН раствора 1 М раствором натрия гидроксида до 7± 0,1, добавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, 0,2 г кислотного хром черного и тируют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания.

Содержание кальция в одной таблетке в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{V∙K∙2,004∙G∙100}{a∙L},$$

где: V – объем 0,05 М раствора натрия эдетата, израсходованный на тирование испытуемого раствора, мл;

 К - поправочный коэффиент к титру 0,05 М раствора натрия эдетата;

 G – средняя масса таблетки, г;

 L - заявленное количество кальция в таблетке, г;

 2,004 – количество кальция, соответствующее 1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата в мг.

Хранение. В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственны средств».