**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

[Строка 2: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 3: свободная, 1,5 интервала]

[Строка 4: свободная, 1,5 интервала]

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Альфакальцидол+кальция карбонат,** **капсулы** |  | **ФС** |
| **Альфакальцидол+кальция карбонат,** **капсулы** |  |  |
| **Alphacalcidolum + calcium carbonate, capsulae** |  | **Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на Альфакальцидол + кальция карбонат, капсулы.

Содержание Альфакальцидола (С27Н44О2) в препарате от заявленного количества не менее 90 % и не более 120 %.

Содержание Кальция карбоната (СаСО3) (элементного кальция) в препарате от заявленного количества не менее 90 % и не более 110 %.

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

 **Описание.** Должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы». Содержимое капсул — почти белая пастообразная масса.

 **Подлинность**

*ВЭЖХ (Альфакальцидол).* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствует времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора альфакальцидола (опрделение проводится по разделу «Количественное определение»).

*Качественная реакция*

Кальций

Испытания проводят в соответствии с требованиями ОФС «Кальций». Образуется белый, мелкокристаллический осадок, не исчезающие при прибавления уксусной кислоты, но легко растворимый при прибавлении хлористоводородной или азотной кислоты.

Карбонаты

Испытания проводят в соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность». Определение проводят по методу А. При взаимодействии карбоната (гидрокарбоната) с хлористоводородной кислоты выделяется газ.

 **Распадаемость.** Не более 60 мин с дисками. Определение проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость».

 **Однородность дозирования.** Испытания проводятв соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования лекарственных средств».

 **Микробиологическая чистота.** Должен соответствовать требованиям ОФС «Микробиологическая чистота» категория ЗА.

 **Количественное определение**

*Альфакальцидол*

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

Хроматографические условия:

Колонка: 4,6 х 250 мм, силикагель октадецилсилильный (С 8), размер частиц 5 мкм;

Скорость потока: 1,2 мл/мин;

Длина волны: 265 нм;

Температура колонки : 30 °С;

Температура автодозатора : 15 °С;

Объем проб: 100 мкл;

Подвижная фаза: дегазированная смесь, обработанная ультразвуком н-гексан : изопропиловый спирт (95 : 5).

Время удерживания: около 40 мин

 Стандартный раствор

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 1,000 мг (точная навеска) стандартного образца (СО) альфакальцидола, прибавляют 20 мл этанола, взбалтывают до растворения, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

Переносят 5 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

Помещают 5 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 80 мкл ледяной уксусной кислоты, перемешивают, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

 Испытуемый раствор

На определение отбирают не менее 20 капсул, взвешивают и переносят их содержимое в количестве, эквивалентном массе 10 капсул (около 8,5 г содержимого эквивалентно 2,5 мкг), в пробирку для центрифугирования вместимостью 50 мл, прибавляют около 20 мл подвижной фазы, растворяют образец и перемешивают. Далее прибавляют 80 мкл ледяной уксусной кислоты. Пробирку для центрифугирования помещают в смеситель на 1 ч, при скорости вращения 240 об/мин (поддерживают температуру около 25 °С), и периодически взбалтывают механическим путем, чтобы образец не осаждался на дно пробирки. Через 1 ч удаляют образец из смесителя и встряхивают на протяжении 2-3 мин. Далее пробирку с содержимым центрифугируют со скоростью 5000 об/мин на протяжении 7 мин. Собирают всплывающую на поверхностъ надосадочную жидкость и переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. Далее прибавляют 20 мл подвижной фазы в центрифужную пробирку содержащую образец и встряхивают в течение 2-3 мин до тех пор, пока образец не диспергируется. Повторно помещают образец в смеситель на 1 ч, при 240 об/мин (поддерживают температуру около 25 °С), и периодически взбалтывают механическим путем, чтобы образец не осаждался на дно пробирки. Спустя 1 ч пробирку вынимают из смесителя и встряхивают в течение 2 - 3 мин. Далее образец центрифугируют со скоростью 5000 об/мин на протяжении 7 мин. Собирают всплывающую на поверхности надосадочную жидкость и переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. Центрифужную пробирку промывают подвижной фазой и переносят надосадочную жидкость в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем жидкости подвижной фазой до метки и встряхивают колбу для перемешивания содержимого. Далее содержимое мерной колбы переносят в центрифужную пробирку и центрифугируют со скоростью 5000 об/мин в течение 3 мин. Надосадочную жидкость переносят в колонку для ВЭЖХ.

 *Контрольный раствор*

 К 50 мл подвижной фазы прибавляют 80 мкл ледяной уксусной кислоты и перемешивают.

⃰⃰⃰ Все растворы должны храниться в защищенном от света месте.

 *Пригодность хроматографической системы:*

Вводят контрольный раствор (однократно) и стандартный раствор (шестикратно) в хроматограф и записывают ответные пики.

Система пригодна, если выполняются следующие параметры:

* Число теоретических тарелок, определяемых для пика альфакальцидола, должно быть не менее 7500.
* Относительное стандартное отклонение величины пика альфакальцидола (по площади) при шести повторных инъекциях должно быть не более 5,0 %.

Хроматографируют испытуемый раствор двукратно.

Вычисляют количество альфакальцидола (X) в мкг от заявленного содержания по следующей формуле:

 Х= $\frac{AT∙WS∙5∙3∙50∙P }{As∙100∙100∙50∙WT∙100}∙AF∙1000$

где**:** Ат **-** средняя площадь пика альфакальцидола на хроматограмме

испытуемого раствора;

As - средняя площадь пика альфакальцидола на хроматограмме

стандартного раствора;

Ws - масса стандартного образца (мг);

WT - масса испытуемого образца (мг);

 Р - чистота стандартного образца альфакальцидола (%)

АF - средняя масса содержимого капсул (мг).

 Препарат должен содержать не менее 90 % и не более 120 % от заявленного количества альфакальцидола.

*Количественное определение кальция карбоната (элементного кальция)*

Определение проводят методом комплексонометрического титрования. Норма:

*Приготовление растворов*

 *Испытуемый раствор*

На определение отбирают не менее 20 капсул. Их содержимое около 8,2 г (эквивалентно 2 г элементного кальция) переносят в химический стакан, добавляют 50 мл воды и обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин. Затем прибавляют по каплям концентрированную хлористоводородную кислоту до полного растворения испытуемого образца, прибавляют 50 мл очищенной воды, кипятят в течение 15 мин и оставляют охлаждаться, Далее фильтруют через бумажный фильтр, количественно переносят фильтрат в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводят объем до метки очищенной водой и перемешивают.

 В коническую колбу вместимостью 250 мл переносят 10 мл испытуемого раствора, прибавляют 100 мл очищенной воды, нейтрализуют раствор до pH 12-13 10 мл натрия гидроксида раствора 20 % и прибавляют около 300 мг индикатора гидроксинафтола синего. Испытуемый раствор титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания.

Количество элементного кальция (Х), в каждой капсуле (кальция карбоната, эквивалентного кальцию элементному (мг/капсула) вычисляют по следующей формуле:

$$\frac{\left(V1-V2\right)∙2,004∙M∙Av∙250}{WT∙10∙0,05}$$

 где:Vi - объем использованного 0,05 М натрия эдетата для титрования испытуемого раствора (мл);

V2 - объем использованного 0,05 М натрия эдетата для титрования образца сравнения (мл);

Wt - масса испытуемого образца (в мг);

М - средняя молярность 0,05 М раствора натрия эдетата;

Av - средняя масса содержимого капсул (в мг).

Каждый мл 0,05 М натрия эдетата эквивалентен 2,004 мг элементного кальция.

Количество элементного кальция в каждой капсуле (кальция карбоната, эквивалентного кальцию элементному составляет от 90 % до 110 % от заявленного содержания.

 **Хранение.** В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».