МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ретинола пальмитат+альфа-Токоферол+Фитоменадион+Эргокальциферол, концентрат для приготовления эмульсии для инфузий** |  | **ФС** |
| **Ретинола пальмитат+альфа-Токоферол+Фитоменадион+Эргокальциферол, концентрат для приготовления эмульсии для инфузий** |  |  |
| **Retinoli palmitas+alpha-Tocopherolum+Phytomenadionum+Ergocalciferolum, concentratum pro emulsum infusionali** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат ретинола пальмитат+альфа-токоферол+фитоменадион+эргокальциферол, концентрат для приготовления эмульсии для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Эмульсии», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

- ретинола пальмитат С36H60O2 в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества ретинола С20H30O.

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества альфа-токоферола С29H50O2.

- не менее 90,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества фитоменадиона С31H46O2.

- не менее 90,0 % и не более 120,0 % от заявленного количества эргокальциферола С28H44O.

**Описание**. Белая гомогенная эмульсия.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должны наблюдаться пики, соответствующие по времени удерживания пикам ретинола и альфа-токоферола на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение *1. Ретинол, альфа-Токоферол.*»).

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика фитоменадиона на хроматограмме раствора стандартного образца фитоменадиона (раздел «Количественное определение *2.* *Фитоменадион.*»).

*3.* *ВЭЖХ*. Время удерживания основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эргокальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца эргокальциферола (раздел «Количественное определение *3. Эргокальциферол.*»).

**Плотность.** От 0,991 до 0,999 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**pH.** От 6,5 до 9,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Размер частиц.** Частиц размером 1 мкм – не более 4,0 % (ОФС «Эмульсии»).

**Механические включения.** *Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,5 мл препарата на мышь, внутрибрюшинно в течение 30 с. Срок наблюдения – 48 ч.

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 1 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**

***1. Ретинол, альфа-Токоферол.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Дихлорметан—метанол 35:965.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Натрия тетрагидроборат—дихлорметан—гексан—метанол 0,1:50:450:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 1 мл (точный объём) препарата, растворяют в 2-пропаноле и доводят объём раствора водой до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 40 мг (точная навеска) стандартного образца ретинола пальмитата, около 200 мг (точная навеска) стандартного образца альфа-токоферола, растворяют в 2-пропаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл стандартного раствора, 10 мл воды и доводят объём раствора 2-пропанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 28 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; 325 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15,54 | 100 | 0 |
| 15,55–23 | 0 | 100 |
| 23–30 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Порядок выхода пиков:* Ретинола пальмитат, альфа-токоферол.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *относительное стандартное отклонение* площади пика ретинола и альфа-токоферола должно быть не более 3,0 % (6 введений).

На хроматограмме испытуемого раствора *разрешение (RS)* между пиками альфа-токоферола и гамма-токоферола должно быть не менее 1,3;

Содержание ретинола С20H30O или альфа-токоферола С29H50O2 в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙F∙P∙10∙100∙100}{S\_{0}∙V∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика ретинола или альфа-токоферола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика ретинола или альфа-токоферола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *Р* | – | содержание ретинола в стандартном образце ретинола ацетата или содержание альфа-токоферола в стандартном образце альфа-токоферола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество ретинола или альфа-токоферола в препарате, мг. |

***2.*** ***Фитоменадион.***Опрелеление проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Дихлорметан—метанол 35:965.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Натрия тетрагидроборат—дихлорметан—гексан—метанол 0,1:50:450:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 1 мл (точный объём) препарата, растворяют в 2-пропаноле и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца фитоменадиона.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца фитоменадиона, растворяют в 2-пропаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мл раствора стандартного образца фитоменадиона, 10 мл воды и доводят объём раствора 2-пропанолом до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 28 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | флуориметрический, 420 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15,54 | 100 | 0 |
| 15,55–23 | 0 | 100 |
| 23–30 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца фитоменадиона и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *относительное стандартное отклонение* площади пика фитоменадиона должно быть не более 3,0 % (6 введений).

Содержание фитоменадиона С31H46O2 в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙F∙P∙10∙100∙100}{S\_{0}∙V∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика фитоменадиона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика фитоменадиона на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *V* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *Р* | – | содержание фитоменадиона в стандартном образце фитоменадиона, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество фитоменадиона в препарате, мг. |

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Изопропанол—гептан 0,6:1000.

*Испытуемый раствор.* В предварительно взвешенную круглодонную колбу помещают около 5,0 г (точная навеска) препарата, прибавляют 10 мл этанола и выпаривают под вакуумом в роторном испарителе при температуре не более 35 °С до удаления основного количества воды. Повторяют процедуру последующим добавлением 10 мл этанола до тех пор, пока не останется масляный остаток. Колбу с полученным масляным остатком взвешивают. Масса остатка должна быть от 0,66 до 0,74 г. Если масса остатка больше, продолжают выпаривание и повторяют взвешивание. К полученному масляному остатку прибавляют 2,0 мл гептана. Осторожно вращают колбу и оставляют до полного растворения масляного остатка. К полученному остатку прибавляют 2 мл гептана, осторожно вращают колбу и оставляют до полного растворения масляного остатка.

*Раствор стандартного образца эргокальциферола.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца эргокальциферола, растворяют в этаноле и доводят объём тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём этанолом до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают около 125 мг (точная навеска) стандартного образца эргокальциферола для проверки пригодности системы, растворяют в смеси равных объёмов гептана и толуола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,7 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 25 мкл; |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца эргокальциферола и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Эргокальциферол – 1 (около 20 мин); транс-колекальциферол – около 12; пре-колекальциферол – около 13,2; транс-колекальциферол – около 20,5.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками транс-колекальциферола и пре-колекальциферола должно быть не менее 1,0;

- *фактор асимметрии пика (AS)* цис-колекальциферола должен быть не более 1,8;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика цис-колекальциферола должно быть не более 2,0 % (6 введений);

На хроматограмме раствора стандартного образца эргокальциферола *относительное стандартное отклонение* площади пика эргокальцеферола должно быть не более 2,0 % (6 введений);

Содержание эргокальциферола C28H44O в препарате в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙F∙P∙ρ∙250∙100∙100}{S\_{0}∙a∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эргокальциферола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика эргокальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца эргокальциферола; |
|  | *a* | – | навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *Р* | – | содержание эргокальциферола в стандартном образце эргокальциферола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество эргокальциферола в препарате, мг/мл. |

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