**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кальция карбонат+Кальция цитрат тетрагидрат+Колекальциферол+Бор+Марганец+Медь+Цинк, таблетки** |  | **ФС** |
| **Calcii carbonas+Calcii сitras tetrahydricus+Colecalciferolum+Borum+Manganum+Cuprum+Zincum, tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кальция карбонат+кальция цитрат тетрагидрат+колекальциферол+бор+марганец+медь+цинк, таблетки (таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит:

- не менее 90,0 % и не более 125,0 % от заявленного количества кальция в виде кальция карбоната и кальция цитрата тетрагидрата C12H10Ca3O14·4H2O;

- не менее 90,0 % и не более 165,0 % от заявленного количества колекальциферола C27H44O;

- не менее 90,0 % и не более 125,0 % от заявленного количества бора в форме натрия тетрабората Na2B4O7·10H2O;

- не менее 90,0 % и не более 125,0 % от заявленного количества марганец в форме марганца сульфата MnSO4·H2O;

- не менее 90,0 % и не более 125,0 % от заявленного количества медь в форме меди оксида CuO;

- не менее 90,0 % и не более 125,0 % от заявленного количества цинк в форме цинка оксида ZnO.

**Описание.** Содержание раздела должно соответствоватьтребованиям ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

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

Атомно-эмиссионная спектрометрия. Величина эмиссии испытуемых растворов описанных в соответствующих разделах испытания «Количественное определение» должна быть одного порядка для:

* *бора* при длине волны 249,7 нм – с величиной эмиссии калибровочного раствора бора с концентрацией 1,2 мкг/мл;
* *кальция* при длине волны 317,9 нм – с величиной эмиссии калибровочного раствора кальция с концентрацией 4,0 мкг/мл;
* *марганца* при длине волны 257,6 нм или 403,1– с величиной эмиссии калибровочного раствора марганца с концентрацией 4,8 мкг/мл;
* *меди* при длине волны 324,8 нм или 327,4 нм – с величиной эмиссии калибровочного раствора меди с концентрацией 4,8 мкг/мл;
* *цинка* при длине волны 213,8 нм – с величиной эмиссии калибровочного раствора цинка с концентрацией 4,8 мкг/мл.

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

Распадаемость. Не более 30 мин. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Распадаемость таблеток и капсул». Среда проведения испытания – вода.

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

**Количественное определение**

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

*Подвижная фаза.* Изопропиловый спирт—Гексан 1: 99.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка тщательно растертых таблеток, эквивалентную около 400 ME колекальциферола, помещают в пробирку с закручивающейся крышкой вместимостью 50 мл, покрытую фторопластом (или аналогом), прибавляют 10 мл диметилсульфоксида и 15 мл гексана, встряхивают в течение 45 мин при помощи лабораторного шейкера на водяной бане при температуре 60 °С и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин. При помощи пипетки переносят слой гексана в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют к слою диметилсульфоксида ещё 10 мл гексана, тщательно встряхивают в течение 5 мин, затем переносят слой гексана в ту же мерную колбу вместимостью 50 мл. Повторяют экстракцию с тремя дополнительными порциями гексана по 10 мл. Затем доводят объем раствора в колбе гексаном до метки, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм. Концентрация колекальциферола около 8 МЕ/мл.

*Раствор стандартного образца колекальциферола (8,3 МЕ/мл).* Около 13 мг (точная навеска) стандартного образца колекальциферола (40000 МЕ/мг) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл гексана, обрабатывают ультразвуком до растворения, охлаждают до температуры 15-25 ºС, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 4,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора гексаном до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл переносят 2,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора гексаном до метки, перемешивают и фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* Часть раствора стандартного образца колекальциферола нагревают до температуры 60 °С в течение 1 ч для частичной изомеризации колекальциферола в соответствующий предшественник.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 22 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 265 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

Относительное время удерживания пика колекальциферола – 1 (около 16 мин), предшественника колекальциферола – около 0,58 мин.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца колекальциферолаииспытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы *разрешение* *(Rs)* между пиками колекальциферола и его предшественником должно быть не менее 10,0;

На хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика колекальциферола должно быть не более 3,0 % (6 введений).

Содержание колекальциферола C27H44O в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| где | | *S*1 | – | площадь пика колекальциферола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | | *S*0 | − | площадь пика колекальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца; |
|  | | *а*1 | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | | *а*0 | − | навеска стандартного образца колекальциферола, мг; |
|  | | *G* | − | средняя масса таблетки, г; |
|  | | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце, (40000 МЕ/мг); |
|  | | *L* | − | заявленное содержание колекальциферола, МЕ/таб.; |
|  | 1,09 | | − | поправочный коэффициент для учета среднего количества предшественника колекальциферола в препарате. |

*2. Бор, кальций, марганец, медь, цинк.* Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в соответствии с требованиями ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой».

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Длина волны эмиссии | Бор: 249,7 нм  Кальций: 315,9 или 317,9 нм;  Марганец: 257, 6, 260,5 или 403, 1 нм;  Медь: 324,8 или 237,4 нм;  Цинк: 213,8 нм; |
| Мощность радиочастотного излучения | 1450 Вт |
| Время отбора пробы | - |
| Скорость насоса | 1,5 мл/мин |
| Плазменный газ | аргон |
| Режим подачи кислорода | - |
| Скорость очищенного газа | 1 л/мин |
| Положение обзора плазмы | аксиальное или радиальное |
| Скорость плазменного газа | 15 л/мин |
| Скорость газа-распылителя | 0,8 л/мин |
| Скорость вспомогательного газа | 0,2 л/мин |
| Время интегрирования(измерения) | 1-5 сек |
| Число измерений | 3. |

*Бор*

*Растворитель.* К 970 мл воды прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной, 10 млхлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Основной испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точную навеску порошка растертых таблеток, эквивалентную 500 мкг бора, 2500 мг кальция, 5 мг марганца, 5 мг меди и 20 мг цинка, прибавляют 10 мл азотной кислоты концентрированной, нагревают колбу на плитке в течение 20-30 мин (или до начала активного испарения), периодически вращательными движениями перемешивая ее содержимое. Смесь охлаждают до температуры 15-25 ºС, осторожно прибавляют 10 мл смеси хлористоводородная кислота концентрированная – вода (50:50)  и кипятят еще 15 мин (или до начала активного испарения). Охлаждают смесь до температуры 15-25 ºС, осторожно прибавляют 100 мл растворителя и кипятят еще 15 мин. Охлаждают до температуры 15-25 ºС, доводят растворителем до метки и перемешивают. Получают раствор с содержанием бора около 2 мкг/мл, кальция – 10 мг/мл, марганца – 20 мкг/мл, меди – 20 мкг/мл, цинка – 80 мкг/мл.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимо­стью 50 мл помещают 25 мл основного испытуемого раствора, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм. Концентрация бора составляет около 1 мкг/мл.

*Контрольный раствор.* Растворитель.

*Стандартный раствор бора 10 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл готового стандартного раствора *бора* с аттестованным значением концентрации бора 1000 мг/л (1000 ppm), доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают стандартный раствор бора 10 мкг/мл в количествах 1,0; 3,0; 5,0; 7,0 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (получают концентрации бора соответственно 0,4; 1,2; 2; 2,8 мкг/мл).

Измеряют величину эмиссии контрольного, калибровочных и испытуемого растворов. Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации (мкг/мл). Содержание бора в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация бора в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное содержание бора в таблетке, мкг. |

*Кальций*

*Растворитель.* К 970 мл воды прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной и 10 млхлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл основного испытуемого раствора (раздел «Количественное определение. Бор»), доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают. В мерную колбу вместимостью 25 мл переносят 5,0 мл полученного раствора, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм. Получают раствор с содержанием кальция около 5 мкг/мл.

*Контрольный раствор.* Растворитель.

*Стандартный раствор кальция 10 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл готового стандартного раствора *кальция* с аттестованным значением концентрации кальция 1000 мг/л (1000 ppm), доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают стандартного раствора кальция 10 мкг/мл в количествах 5, 10, 15, 20 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (получают концентрации кальция соответственно 2, 4, 6, 8 мкг/мл)

Измеряют величину эмиссии контрольного, калибровочных и испытуемого растворов. Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации (мкг/мл). Содержание кальция в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация кальция в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное содержание кальция в таблетке, мг. |

*Марганец*

*Растворитель.* К 970 мл воды прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной и 10 млхлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимо­стью 25 млпомещают 7,0 мл основного испытуемого раствора (раздел «Количественное определение. Бор»), доводят объем раствора растворителем до метки, переме­шивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм. Получают раствор с содержанием марганца около 5,6 мкг/мл.

*Контрольный раствор.* Растворитель.

*Стандартный раствор марганца 10 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл готового стандартного раствора *марганца* с аттестованным значением концентрации марганца 1000 мкг/мл (1000 ppm), доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают стандартный раствор марганца 10 мкг/мл в количествах 5,0; 12,0; 18,0 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (получают растворы с содержанием марганца соответственно 2; 4,8; 7,2 мкг/мл).

Измеряют величину эмиссии контрольного, калибровочных и испытуемого растворов. Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации (мкг/мл). Содержание марганца в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация марганца в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное содержание марганца в таблетке, мг. |

*Медь*

*Растворитель.* К 970 мл воды прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной и 10 млхлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимо­стью 25 мл помещают 7,0 мл основного испытуемого раствора (раздел «Количественное определение. Бор»), доводят объем раствора растворителем до метки, переме­шивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм. Получают раствор с содержанием меди около 5,6 мкг/мл.

*Контрольный раствор.* Растворитель.

*Стандартный раствор меди 10 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл готового стандартного раствора *меди* с аттестованным значением концентрации меди 1000 мг/л (1000 ppm), доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают стандартный раствор меди 10 мкг/мл в количествах 5,0; 12,0; 18,0 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (получают растворы с содержанием меди соответственно 2; 4,8; 7,2 мкг/мл).

Измеряют величину эмиссии контрольного, калибровочных и испытуемого растворов. Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации (мкг/мл). Содержание меди в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация меди в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное содержание меди в таблетке, мг. |

*Цинк*

*Растворитель.* К 970 мл воды прибавляют 20 мл азотной кислоты концентрированной и 10 млхлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимо­стью 100 мл помещают 7,0 мл основного испытуемого раствора (раздел «Количественное определение. Бор»), доводят объем раствора растворителем до метки, переме­шивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм. Получают раствор с содержанием цинка около 5,6 мкг/мл.

*Контрольный раствор.* Растворитель.

*Стандартный раствор цинка 10 мкг/мл*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 2,0 мл готового стандартного раствора *цинка* с аттестованным значением концентрации цинка 1000 мг/л (1000 ppm), доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 25 мл помещают стандартный раствор цинка 10 мкг/мл в количествах 5,0; 12,0; 18,0 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (получают растворы с содержанием цинка соответственно 2; 4,8; 7,2 мкг/мл).

Измеряют величину эмиссии контрольного, калибровочных и испытуемого растворов. Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации (мкг/мл). Содержание цинка в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | − | концентрация цинка в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *a* | − | навеска порошка растертых таблеток, г; |
|  | *G* | − | средняя масса таблетки, г; |
|  | *L* | – | заявленное содержание цинка в таблетке, мг. |

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