МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Колекальциферол, капли для приёма внутрь масляные** |  | **ФС** |
| **Колекальциферол, капли для приёма внутрь масляные** |  |  |
| **Colecalciferolum guttae oleosae ad usum peroralem** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат колекальциферол, капли для приёма внутрь масляные, представляющие собой раствор колекальциферола в среднецепочных триглицеридах или в подходящем растительном масле. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капли» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества колекальциферола C27H44O.

В растворах препарата в зависимости от температуры и длительности выдерживания происходит обратимая изомеризация колекальциферола в пре-колекальциферол. Активность препарата обусловлена наличием обоих компонентов.

1 мг колекальциферола соответствует 40000 МЕ активности витамина D.

**Описание.** Прозрачная светло-жёлтая вязкая жидкость.

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

**Кислотное число.** В соответствии с ОФС «Кислотное число».

**Относительная плотность.** В соответствии с ОФС «Плотность».

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от действия света и воздуха.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 6,5 мл пентанола и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 2,5 мг колекальциферола, и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор стандартного образца колекальциферола (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца колекальциферола, растворяют в гексане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца колекальциферола (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца колекальциферола (А) и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор стандартного образца колекальциферола (В).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца колекальциферола (Б) и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В колбу помещают1,0 мл стандартного образца колекальциферола для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примесь A, прибавляют 2 мл толуола, 10 мл гексана, выдерживают на водяной бане с обратным холодильником в течение 45 мин и охлаждают до комнатной температуры (образуется пре-колекальциферол). Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 мл раствора стандартного образца колекальциферола (Б) и доводят объём раствора гексаном до метки.

Примечание

Примесь A: (5*E*,7*E*)-9,10-секохолеста-5,7,10(19)-триен-3β-ол, CAS 22350-41-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 ×4,6 мм силикагель для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °C; |
| Температура образца |  | 14 °C;  |
| Скорость потока |  | 2,1 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический 265 нм; |
| Объём пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 3-кратное от времени удерживания пика колекальциферола. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца колекальциферола (В) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Колекальциферол – 1 (около 11,5 мин); пре-колекальциферол – около 0,50; примесь A – около 0,56.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками пре-колекальциферола и примеси A должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола (В):

*- фактор асимметрии пика (AS)* колекальциферола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика колекальциферола должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику колекальциферола, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание любой примеси в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙50∙5∙1∙1000}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙50∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙2} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика колекальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола (В); |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца колекальциферола, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание колекальциферолав стандартном образце колекальциферола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество колекальциферолав препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей*:

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма всех примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пик пре-колекальциферола и пики, площадь которых менее площади пика колекальциферола на хроматограмме растворадля проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Извлекаемый объём.** В соответствии с ОФС «Извлекаемый объём».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор для определения фактора пересчёта колекальциферола в пре-колекальциферол.* В колбу помещают 5,0 мл раствора стандартного образца колекальциферола (А), 10 мл гексана, 1,0 г бутилгидрокситолуола, выдерживают на водяной бане с обратным холодильником в течение 45 мин, охлаждают до комнатной температуры (образуется пре-колекальциферол). Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора гексаном до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время хроматографирования |  | 15 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца колекальциферола (Б), раствор для определения фактора пересчёта колекальциферола в пре-колекальциферол и испытуемый раствор.

На хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола (Б):

*- фактор асимметрии пика (AS)* колекальциферола должен быть не менее 0,8 и не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику колекальциферола, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Фактора пересчёта колекальциферола в пре-колекальциферол (*F*) вычисляют по формуле:

$$F=\frac{S\_{1}–S\_{2}}{S\_{0}},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика колекальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола (Б); |
|  | *S*2 | **–** | площадь пика колекальциферола на хроматограмме раствора для определения фактора пересчёта колекальциферола в пре-колекальциферол; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика пре-колекальциферола на хроматограмме раствора для определения фактора пересчёта колекальциферола в пре-колекальциферол. |

Содержание колекальциферолаC27H44O в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{(S\_{1}+S\_{2}∙F)∙a\_{0}∙ρ∙P∙50∙5∙1000}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100∙50}=\frac{(S\_{1}+S\_{2}∙F)∙a\_{0}∙ρ∙P∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика колекальциферола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*2 | **–** | площадь пика пре-колекальциферола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика колекальциферола на хроматограмме раствора стандартного образца колекальциферола (Б); |
|  | *a*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца колекальциферола, мг; |
|  | *F* | – | фактора пересчёта колекальциферола в пре-колекальциферол; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3;  |
|  | *P* | **–** | содержание колекальциферола в стандартном образце колекальциферола, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество колекальциферола в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.