**Кальция фолинат, ФС**

**раствор для внутривенного и**

**внутримышечного введения**

**Calcii folinas,**

**solutio pro injectione intravenosa et**

**intramusculari Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат кальция фолинат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % кальция фолината от заявленного количества кислоты фолиниевой C20H21CaN7O7.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

**Подлинность**. *1.  ВЭЖХ.* Время удерживания действующего вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания кальция фолината на хроматограмме раствора стандартного образца кальция фолината («Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию А на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y2 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,5 до 8,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

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

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,2 г динатрия гидрофосфат додекагидрата в воде, прибавляют 2,0 мл 40 % раствора тетрабутиламмония гидроксида и доводят объем раствора водой до 780 мл. Доводят значение рН полученного раствора до 7,5 концентрированной фосфорной кислотой.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Метанол – буферный раствор 22:78.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводится водой до концентрации фолиниевой кислоты 1 мг/мл.

*Раствор сравнения А*. 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор сравнения Б*. 1,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D кальция фолината.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца формилфолиевой кислоты (примесь D) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* 5,0 мл раствора стандартного образца примеси D кальция фолината помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора раствором сравнения А до метки**.**

*Примечание.*

Примесь D: (2*S*)-2-(4-{*N*-[(2-Амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]формамидо}бензамидо)пентандиовая кислота (формилфолиевая кислота), CAS 134-05-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 25 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания основного пика. |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения А, раствор сравнения Б, раствор стандартного образца примеси D кальция фолината и раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы.*

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси D и фолината должно быть не менее 2,2.

*Допустимое содержание примесей.*

На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (не более 1 %);

– площадь пика любой примеси, кроме пиков фолината и примеси D, не должна превышать площадь пика фолината на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей, кроме примеси D, не должна превышать более чем в 2,5 раза площадь пика фолината на хроматограмме раствора сравнения А (не более 2,5 %);

Не учитывают пики растворителя и пики, площадь которых менее площади пика фолината на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,1 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,79 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Пирогенность.** Препарат должен быть апирогенным. Тест-доза: объём препарата, соответствующий 9,3 мг субстанции.

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях определения родственных примесей.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводится водой до концентрации фолиниевой кислоты 0,1 мг/мл.

*Раствор стандартного образца кальция фолината (А).* Около 10,8 мг (точная навеска) стандартного образца кальция фолината помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кальция фолината (Б).* 1,0 мл раствора стандартного образца кальция фолината (А) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D кальция фолината.* Используют раствор, приготовленный в испытании «Родственные примеси».

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* 5,0 мл раствора стандартного образца примеси D кальция фолината помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора раствором стандартного образца кальция фолината (Б) до метки**.**

*Пригодность хроматографической системы* (с использованием раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы) определяют в соответствии с ОФС «Хроматография» со следующим уточнением. На хроматограмме разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси D и фолината должно быть не менее 2,2.

Содержание фолиниевой кислоты C20H23N7O7 в % (*Х*) от заявленного количества вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика фолината на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика фолината на хроматограмме раствора стандартного образца кальция фолината (А); |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кальция фолината, мг; |
|  | *V1* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кальция фолината в препарате, мг/мл; |
|  | *P* | **–** | содержание кальция фолината в стандартном образце кальция фолината, %; |
|  | *F* | **–** | фактор разведения препарата для приготовления испытуемого раствора; |
|  | *511,5* | **–** | молекулярная масса кальция фолината; |
|  | *473,5* | **–** | молекулярная масса фолиниевой кислоты. |

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 ˚С.