МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Железа(III) гидроксид сахарозный комплекс, раствор для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Железа(III) гидроксид сахарозный комплекс, раствор для внутривенного введения** |  |  |
| **Ferri(III) hydroxidum saccharosum complexum, solutio pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат железа(III) гидроксид сахарозный комплекс, раствор для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

− не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества железа;

− не менее 260 мг/мл и не более 340 мг/мл сахарозы.

**Описание.** Коричневая жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика сахарозы на хроматограмме калибровочных растворов (раздел «Количественное определение. Сахароза»).

*2. Качественная реакция*

 *Ртути(II) хлорида раствор.* Около 0,65 г ртути(II) хлорида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

К объему препарата, соответствующему около 50 мг железа(III), прибавляют 17,5 мл воды, 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М, нагревают на водяной бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, по каплям прибавляют аммиака раствор 13,5 М до полного осаждения железа гидроксида и фильтруют. Полученный осадок промывают водой, растворяют в минимальном количестве хлористоводородной кислоты раствора 2 М и доводят объем раствора водой до 20,0 мл. К 3,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 2 М и 1,0 мл калия тиоцианата раствора 9,7 %; должно появиться красное окрашивание.

К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл эфира, встряхивают и отстаивают; органический слой должен окраситься в красный цвет.

К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл ртути(II) хлорида раствора, встряхивают и отстаивают; окрашивание должно исчезнуть.

**Молекулярно-массовое распределение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ)*. Растворяют 7,12 г динатрия гидрофосфата дигидрата, 5,52 г натрия дигидрофосфата безводного и 0,4 г натрия азида в воде, переносят в мерную колбу вместимостью 2 л и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности - 48 ч при комнатной температуре или 7 сут при температуре от 8 до 15 °С.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, соответствующий около 0,1 г железа(III), помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартные растворы.* По 20,0 мг каждого стандарта полисахарида (полимеры декстрана в диапазоне молекулярных масс от 5 до 400 кДа) помещают в отдельные мерные колбы вместимостью 5 мл, прибавляют по 4,0 мл ПФ и выдерживают при температуре не выше 25°С в течение не менее 12 ч. После максимального набухания агломераты частиц каждого стандартного раствора осторожно перемешивают до растворения, доводят объем раствора ПФ до метки и фильтруют. Срок годности - 48 ч.

*Примечание.* На хроматограммах свежеприготовленных стандартных растворов обычно виден небольшой неидентифициованный пик после основного пика. Стандартный раствор является непригодным, если на хроматограмме высота неидентифициованного пика достигает половину от высоты основного пика.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 50,0 мг высокомолекулярного декстрана (60 кДа) и 25,0 мг глюкозы безводной, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка 1 | 300 × 7,8 мм; гидрофильный полигидроксиметакрилатный гель с размером пор 1000 Å; |
| Колонка 2 | 300 × 7,8 мм; гидрофильный полигидроксиметакрилатный гель с размером пор 120 Å; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический термостатируемый, 50 °С; |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 55 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартные растворы и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (Rs)* между пиками декстрана и глюкозы должно быть не менее 4,0.

Строят график зависимости значения десятичного логарифма молекулярной массы от времени удерживания соответствующих пиков на хроматограммах стандартных растворов при помощи соответствующего программного обеспечения.

Коэффициент корреляции калибровочного графика должен быть не менее 0,98.

Среднемассовую молекулярную массу (*МW*) в препарате рассчитывают по формуле:

$$M\_{W}=\frac{\sum\_{}^{}(A\_{T}∙M\_{T})}{\sum\_{}^{}A\_{T}}$$

Среднечисленную молекулярную массу (*МN*) в препарате рассчитывают по формуле:

$$M\_{N}=\frac{\sum\_{}^{}A\_{T}}{\sum\_{}^{}(\frac{A\_{T}}{M\_{T}})}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *AT* | **–** | площадь каждой фракции на кривой распределения молекулярных масс; |
|  | *MT* | **–** | соответствующая средняя молекулярная масса каждого фракции (фрагмента), рассчитанная на основании времени удерживания на калибровочной кривой. |

Среднемассовая молекулярная масса (*MW*) должна быть от 34000 до 60000 Да; среднечисленная молекулярная масса (*MN*) должна быть не менее 24000 Да; отношение *MW*/*MN* – не более 1,7.

**рН.** От 10,5 до 11,1 при температуре 20 °С (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Плотность.** От 1,135 до 1,165 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Осмолярность.** От 1150 до 1350 мОсм/л (ОФС «Осмолярность»). Для определения препарат разводят водой в 10 раз.

**Щёлочность.** Титруют 5,0 мл препарата 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты при постоянном перемешивании до значения рН 7,40±0,05. На 1,0 мл препарата должно расходоваться не менее 0,5 мл и не более 0,8 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Изоэлектрическая точка.** Изоэлектрическая точка находится в интервале рН от 4,4 до 5,3.

*Испытуемый раствор.* Смешивают 0,5 г препарата и 100 мл воды и доводят значение рН до 6,00±0,05 хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М.

Электроды рН-метра устанавливают на 2 см ниже уровня испытуемого раствора. Испытание проводят при освещении электрической лампой, расположенной над испытуемым раствором, просматривая его перпендикулярно вертикальной оси стакана на чёрном фоне, при этом не должно обнаруживаться помутнения испытуемого раствора.

 К испытуемому раствору медленно по каплям прибавляют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до появления устойчивой, хорошо видимой мутности. Регистрируемое значение рН раствора соответствует его изоэлектрической точке.

**Механические включения**

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

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

**Хлориды.** Не менее 0,012 % и не более 0,076 %. Определение проводят методом титриметрии.

Около 12,0 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл воды и 0,3 мл азотной кислоты концентрированной и титруют 0,01 М раствором серебра нитрата.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора серебра нитрата соответствует 0,3545 мг хлорид-иона.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,75 ЕЭ на 1 мг железа(III) (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**

***1. Железо(III).*** Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1).

*Раствор кальция хлорида.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,64 г кальция хлорида дигидрата, растворяют в воде, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Объем препарата, соответствующий около 40 мг железа(III), помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, перемешивают до пожелтения раствора, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора раствором кальция хлорида до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора раствором кальция хлорида до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,35 г железа(II) аммония сульфата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают по 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 и 10,0 мл стандартного раствора и доводят объем растворов раствором кальция хлорида до метки (концентрация железа: 2, 4, 6, 8 и 10 мкг/мл соответственно).

*Холостой раствор.* Раствор кальция хлорида.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | Полая железная катодная лампа; |
| Пламя | ацетилен—воздух; |
| Длина волны | 248,3 нм. |

Содержание железа в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$Х= \frac{C·100·100·100}{V·L·2·1000}=\frac{C·500}{V·L} $$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание железа, определенное по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *V* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание железа в препарате, мг/мл. |

***2. Сахароза.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор натрия дигидрофосфата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 г натрия дигидрофосфата моногидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—ацетонитрил 210:790.

*Испытуемый раствор.* Около 1,875 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1,25 мл воды, перемешивают, прибавляют 1,25 мл раствора натрия дигидрофосфата, оставляют на 10 мин, доводят объём раствора водой до метки, центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 мин и фильтруют, отбрасывая первые 2 мл фильтрата.

*Калибровочные растворы.* Около 13, 16, 18, 21 и 23 мг (точная навеска) стандартного образца сахарозы помещают в отдельные мерные колбы вместимостью 1 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель аминопропилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический термостатируемый, 25 °С; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют калибровочные и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме калибровочных растворов:

− *фактор асимметрии пика (As)* сахарозы должен быть не более 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика сахарозы должно быть не более 10,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику сахарозы, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок;

− коэффициент корреляции линейной регрессии должен быть не менее 0,998.

Строят калибровочную кривую, откладывая по оси ординат значения площадей пиков, а по оси абсцисс – концентрацию калибровочных растворов в мг/мл.

Содержание сахарозы в препарате в мг/мл (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙ρ∙25}{a}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | содержание сахарозы, определенное по калибровочному графику, мг/мл; |
|  | *a* | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *ρ* | **–** | плотность препарата, г/см3. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.