**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Калия хлорид+ ФС**

**Кальция хлорид+**

**Магния хлорид+**

**Натрия ацетат+**

**Натрия хлорид**

**раствор для инфузий**

**Kalii chloridum+**

**Calcii chloridum+**

**Magnesii chloridum+**

**Natrii acetas+**

**Natrii chloridum**

**solution pro infusionibus Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Калия хлорид+Кальция хлорид+Магния хлорид+Натрия ацетат+Натрия хлорид, раствор для инфузий.Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Содержание действующих веществ в растворе для инфузий представлен в таблице.

Таблица - Ионный состав растворов для инфузий

|  |  |
| --- | --- |
| **Наименование иона** | **Содержание, ммоль/л** |
| натрий-ион  калий-ион  кальций-ион  магний-ион  ацетат-иона  хлорид-иона | 135,0  4,0  2,0  1,0  34,0  108,0 |
| **Теоретическая осмолярность, мОсм/л** | 284 |

Содержание калий-иона; натрий-иона; кальций-иона; магний-иона; хлорид-иона; ацетат-иона в препарате должно быть не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

***Атомно-эмиссионная спектрометрия***

Положения линий в спектре испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения натрий-иона и калий-иона, при длине волны 589,0 нм для натрия и при длине волны 766,5 нм для калия (в соответствии с ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»), сопоставимы с положениями линий эталонного раствора натрий-иона и калий-иона.

***Качественные реакции***

1. 100 мл препарата, упаренные до 5 мл, должны давать реакции подлинности на кальций (реакция А) и на магний в соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

2. 10 мл препарата, упаренные до 2 мл, должны давать реакцию подлинности на ацетаты (реакция Б) в соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

3. 0,5 мл препарата должны давать реакцию подлинности на хлориды в соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность».

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным. Испытания проводят в соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность раствора.** Препарат должен быть бесцветным. Испытания проводят в соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2.

**pH.** От 5,0 до 7,8. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия», метод 3.

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

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

**Извлекаемый объем**. Не менее номинального. В соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

\***Абсорбция в ультрафиолетовой области спектра**. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение показателя «Абсорбция в ультрафиолетовой области спектра» в лекарственных препаратах для парентерального применения в полимерной упаковке».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мл препарата.В соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины».

**\*Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным. В соответствии с требованиями ОФС «Аномальная токсичность». Тест-доза 0,5 мл препарата на мышь, внутривенно. Скорость введения 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным. В соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

**Количественное определение**

**1. Натрий-ион.** Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС). В соответствии с требованиями ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия» (тип атомизации – пламенная фотометрия). Растворы используют свежеприготовленными.

1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Разведение стандартных и испытуемого раствора производят в соответствии с инструкцией к прибору, определение содержания натрий-иона в препарате проводят при длине волны 589,0 нм по калибровочному графику. Для этого готовят стандартные растворы натрий-иона и строят калибровочную кривую.

*Стандартные растворы*

0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 мл эталонного раствора с содержанием натрий-иона 200 мкг/мл помещают в мерные колбы вместимостью 50 мл, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают. Концентрация натрий-иона в полученных растворах соответственно равна 2; 4; 6; 8; 10 мкг/мл (мг/л).

*Построение калибровочного графика*

Измеряют эмиссию стандартных растворов на атомно-эмиссионном спектрометре при длине волны 589,0 нм. Строят калибровочный график зависимости эмиссии от концентрации натрий-иона.

Измеряют эмиссию испытуемого раствора при длине волны 589,0 нм и определяют по калибровочному графику содержание натрия в препарате в мкг/мл (мг/л).

Содержание натрий-иона в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где – концентрация натрий-иона в испытуемом растворе, мг/л;

22,99 – атомная масса натрия, г/моль;

*–* объем препарата, взятый на анализ, мл;

– заявленное содержание натрий-иона, ммоль/л;

*–* коэффициент пересчёта из мг в г;

*–* коэффициент пересчёта из моль в ммоль.

**2. Калий-ион.** Определение проводят методом Атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС) в соответствии с требованиями ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия» (тип атомизации – пламенная фотометрия). Растворы используют свежеприготовленными.

1,0 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

Разведение стандартных и испытуемого раствора производят в соответствии с инструкцией к прибору, определение содержания калий-иона в препарате проводят при длине волны 766,5 нм по калибровочному графику. Для этого готовят стандартные растворы калий-иона и строят калибровочную кривую.

*Стандартные растворы*

0,5; 1,0; 1,5; 2,0 мл эталонного раствора с содержанием калий-иона 600 мкг/мл помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают. Концентрация калий-иона в полученных растворах соответственно равна 3,0; 6,0; 9,0; 12,0 мкг/мл (мг/л).

*Построение калибровочного графика*

Измеряют эмиссию стандартных растворов на атомно-эмиссионном спектрометре при длине волны 766,5 нм. Строят калибровочный график зависимости эмиссии от концентрации калий-иона.

Измеряют эмиссию испытуемого раствора при длине волны 766,5 нм и определяют по калибровочному графику содержание калия в препарате в мкг/мл (мг/л).

Содержание калий-иона в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где – концентрация калий-иона в испытуемом растворе, мг/л;

*–* объем препарата, взятый на анализ, мл;

– заявленное содержание калий-иона, ммоль/л;

39,098 – атомная масса калия, г/моль;

*–* коэффициент пересчёта из мг в г;

*–* коэффициент пересчёта из моль в ммоль.

**3. Кальций-ион.** Определение проводят методом титриметрии.

10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1 - 2 капли натрия гидроксида раствора 30 %, перемешивают, прибавляют 10 – 15 мг аммония пурпурнокислого индикаторной смеси и титруют 0,002 М раствором натрия эдетата до сине-фиолетового окрашивания.

1 мл 0,002 М раствора натрия эдетата соответствует 0,002 ммоль кальций-иона.

Содержание кальций-иона в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где: С *–* полученное содержание кальций-иона, ммоль/мл;

– заявленное содержание кальций-иона, ммоль/л;

*–* коэффициент пересчёта из мл в л.

**4. Магний-ион.** Определение проводят методом титриметрии.

10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 0,03 г индикаторной смеси эриохрома черного Т, 0,3 мл аммиачного буферного раствора и титруют натрия эдетата раствором 0,002 М до перехода окраски из фиолетовой в голубую.

Содержание магний-иона в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где – объем 0,002 М раствора натрия эдетата, пошедший на титрование испытуемого раствора, мл;

– объем 0,002 М раствора натрия эдетата, пошедший на титрование при определении иона кальция, мл;

– заявленное содержание кальций-иона, ммоль/л;

*–* коэффициент пересчёта из мл в л.

**5. Ацетат-ион.** Определение проводят методом титриметрии.

20 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 4 капли индикатора бромфенелового синего раствора 0,05 % и титруют хлористоводородной кислоты раствором 0,1М до появления желтого окрашивания.

1 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1М соответствует 0,1 ммоль ацетат–иона.

Содержание магний-иона в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где С *–* полученное содержание ацетат-иона, ммоль/мл;

– заявленное содержание ацетат-иона, ммоль/л;

*–* коэффициент пересчёта из мл в л.

**6. Хлорид-ион.** Определение проводят методом титриметрии.

10 мл препарата помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтого окрашивания (индикатор - калия хромата раствора 5 %).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 0,1 ммоль хлоридов.

Содержание хлорид-иона в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

где С *–* полученное содержание хлорид-иона, ммоль/мл;

– заявленное содержание хлорид-иона, ммоль/л;

*–* коэффициент пересчёта из мл в л.

**Хранение.** При температуре не выше 25 °С.

\*Определение показателя проводят для препарата в контейнерах полимерных из поливинилхлоридной пленки (ПВХ).