МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Калия ацетат+Кальция ацетат+Магния ацетат+Натрия ацетат+Натрия хлорид, раствор для инфузий** |  | **ФС** |
| **Калия ацетат+Кальция ацетат+Магния ацетат+Натрия ацетат+Натрия хлорид, раствор для инфузий** |  |  |
| ***Kalii acetas+Calcii acetas+Magnesii acetas+Natrii acetas+Natrii chloridum, solutio pro infusionibus*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат калия ацетат+кальция ацетат+магния ацетат+натрия ацетат+натрия хлорид, раствор для инфузий. 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 калий-иона.

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества кальций-иона.

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества натрий-иона.

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества магний-иона.

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ацетат-иона.

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества хлорид-иона.

Ионный состав препарата:

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование иона | Содержание, ммоль/л |
| Калий | 4,0 |
| Кальций | 1,65 |
| Магний | 1,25 |
| Натрий | 137,0 |
| Ацетаты | 36,8 |
| Хлориды | 110,0 |
| Теоретическая осмолярность | 291 мОсм/л |

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Растворы для парентерального применения».

**Подлинность**

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

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

*3.* *Качественная реакция*. Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность препарата, измеренная при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 4 см (по сравнению с натрия хлорида раствором 0,9 %), не должна превышать 0,100 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH.** От 5,0 до 7,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**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».

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,5 ЕЭ на 1 мл препарата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**\*Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным (ОФС «Аномальная токсичность»). Тест-доза – 0,5 мл препарата на мышь.

**Количественное определение**

***1.* *Калий-ион.*** Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии (ОФС «Атомно-эмиссионная спектроскопия», пламенная фотометрия).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл препарата и доводят объём раствора водой дистиллированной до метки.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогично методике приготовления «Испытуемого раствора», но без навески испытуемого препарата.

*Стандартный раствор калия 40 мг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,7455 г стандартного образца калия хлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём водой до метки.

*Раствор стандартного образца лития хлорида 0,6 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,636 мг стандартного образца лития хлорида, растворяют в воде дистиллированной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём водой дистиллированной до метки.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 10 мл помещают стандартного раствора калия 40 мг/мл в количествах: 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мл, в каждую колбу прибавляют 0,1 мл раствора стандартного образца лития хлорида 0,6 мкг и доводят объём растворов водой до метки, получая растворы с содержанием натрия хлорида: 4,0; 8,0; 12,0; 16,0 и 20,0 мг/мл соответственно.

Измеряют эмиссию испытуемого, контрольного и калибровочных растворов при длине волны 766,5 нм.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации. Содержание калия в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание калий-иона в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | содержание калий-иона, определённое по калибровочному графику, мг/мл; |

***2.*** ***Кальций-ион, Магний-ион.*** Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия»).

*Испытуемый раствор.* Используют 0,2 мл препарата.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 36,7 мг стандартного образца кальция хлорида дигидрата, 30,4 мг магния хлорида гексагидрата, растворяют в воде дистиллированной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 10 мл помещают стандартный раствор в количествах: 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мл и доводят объём растворов водой до метки, получая растворы с содержанием кальция хлорида: 3,6; 7,3; 11,0; 14,6 и 18,3 мг/мл соответственно; магния хлорида: 3,0; 6,0; 9,1; 12,1 и 15,2 мг/мл соответственно.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа с полым катодом для определения кальция, магния; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Длина волны | кальций 422,6 нм,  магний 285,2 нм. |

Измеряют поглощение испытуемого, стандартного и калибровочных растворов.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации. Содержание кальция в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику. Содержание магния рассчитывают по разности Mg=(Ca+Mg)-Ca.

Содержание кальций-иона в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | содержание кальций-иона, определённое по калибровочному графику, мкг/мл; |

***3.******Натрий-ион.*** Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», пламенная фотометрия).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл препарата и доводят объём раствора водой дистиллированной до метки.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогично методике приготовления «Испытуемого раствора», но без навески испытуемого препарата.

*Раствор стандартного образца натрия хлорида 292 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,292 г стандартного образца натрия хлорида, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём водой до метки.

*Раствор стандартного образца лития хлорида 636 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,636 мг стандартного образца лития хлорида, растворяют в воде дистиллированной и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём водой дистиллированной до метки.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 10 мл помещают раствор стандартного образца натрия хлорида 292 мкг/мл в количествах: 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мл, в каждую колбу прибавляют 0,1 мл раствора стандартного образца лития хлорида 636 мкг/мл и доводят объём растворов водой до метки, получая растворы с содержанием натрия хлорида: 29,2; 58,4; 87,6; 116,8 и 146,0 мкг/мл соответственно.

Измеряют эмиссию испытуемого, контрольного и калибровочных растворов при длине волны 589,0 нм.

Для каждого раствора проводят не менее 3 измерений. Строят калибровочную кривую зависимости средних результатов измерений, полученных для калибровочных растворов от их концентрации. Содержание натрия в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание натрий-иона в препарате в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | содержание натрий-иона, определённое по калибровочному графику, мг/мл; |

***4.*** ***Ацетат-ион****.* Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях») с использованием ферментного набора.

Определение основано на образовании β-никотинамидадениндинуклеотида восстановленного, измеряемого по увеличению поглощения при длине волны 340, 334 или 365 нм.

Растворы, содержащие ферментный набор, хранят при температуре 4 °С и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7,59 г триэтаноламина гидрохлорида, 420 мг яблочной кислоты, 210 мг магния хлорида гексагидрата и прибавляют 70 мл воды. Доводят pH раствора до 8,4 с помощью калия гидроксида раствора 5 %, доводят объём водой до метки. Буферный раствор устойчив в течение четырех недель при температуре 4 °С.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,5 мл препарата и доводят объём раствора водой дистиллированной до метки.

*Контрольный раствор.* Готовят аналогично методике приготовления «Испытуемого раствора», но без навески испытуемого препарата.

*Раствор 1.* Растворяют 134 мг L-яблочной кислоты, 67 мг магния хлорида в 32 мл буферного раствора и перемешивают.

*Раствор 2.* Растворяют 280 мг лиофилизата, содержащего 175 мг серин/треониновой протеинкиназы, 18 мг ацетилкофермента А, 86 мг β-никотинамидадениндинуклеотида в 7 мл воды для хроматографии и перемешивают.

*Раствор 3.* Растворяют лиофилизат, содержащий 1100 ЕД малат-дегидрогеназы, 270 ЕД цитрат-синтетазы в 0,4 мл воды для хроматографии и перемешивают.

*Раствор 4.* Растворяют лиофилизат, содержащий 5 ЕД ацетилкофермент А-синтетазы в 0,25 мл воды для хроматографии и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 334, 340 и 365 нм в кювете с толщиной слоя 1 см при температуре 25 С, используя в качестве раствора сравнения контрольный раствор.

Ферментативную реакцию проводят непосредственно в кюветах по следующей схеме.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Раствор сравнения | Испытуемый раствор |
| Раствор 1 | 1 мл | 1 мл |
| Раствор 2 | 0,2 мл | 0,2 мл |
| Вода для хроматографии | 2 мл | 1,9 мл |
| Испытуемый раствор | - | 0,1 мл |
| Перемешивают и измеряют оптическую плотность раствора сравнения и испытуемого раствора. | | |
| Раствор 3 | 0,01 мл | 0,01 мл |
| Перемешивают и оставляют на 3 мин. Измеряют оптическую плотность раствора сравнения и испытуемого раствора. | | |
| Раствор 4 | 0,02 мл | 0,02 мл |
| Перемешивают и оставляют на 15 мин. Измеряют оптическую плотность раствора сравнения и испытуемого раствора. | | |

Разницу в показателях экстинкции () рассчитывают по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A0* | − | оптическая плотность испытуемого раствора после прибавления растворов 1 и 2; |
|  | *A1* | − | оптическая плотность испытуемого раствора после прибавления раствора 3; |
|  | *A2* | − | оптическая плотность испытуемого раствора после прибавления раствора 4; |
|  | *A3* | − | оптическая плотность раствора сравнения после прибавления растворов 1 и 2; |
|  | *A4* | − | оптическая плотность раствора сравнения после прибавления раствора 3; |
|  | *A5* | − | оптическая плотность раствора сравнения после прибавления раствора 4; |

Содержание ацетат-иона (C2H3O2)- в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | разница в показателях поглощения; |
|  | *V* | − | исследуемый объём, мл; |
|  | *V0* | − | объём препарата, мл; |
|  | *1* | − | толщина слоя, см; |
|  | *ɛ* | − | коэффициент поглощения β-никотинамидадениндинуклеотида восстановленного, равный при 340 нм = 6,3; 365 нм = 3,4; 334 нм = 6,19 1×моль-1×см-1. |

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

Около 10 мл (точный объём) препарата помещают в колбу для титрования, прибавляют 10 мл воды, перемешивают и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 3,5453 мг хлорид-иона.

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

\*Контроль проводят в препаратах в полимерной упаковке.