МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Калия хлорид+Магния хлорид+Натрия фумарат+Натрия хлорид, раствор для инфузий** |  | **ФС** |
| **Калия хлорид+Магния хлорид+Натрия фумарат+Натрия хлорид, раствор для инфузий** |  |  |
| ***Kalii chloridum+Magnesii chloridum+Natrii fumaras+Natrii chloridum, solutio pro infusionibus*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат калия хлорид+магния хлорид+натрия фумарат+натрия хлорид, раствор для инфузий. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

- не менее 91,0 % и не более 112,0 % от заявленного количества натрия Na;

- не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества калия K;

- не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества магния Mg;

- не менее 87,0 % и не более 114,0 % от заявленного количества фумаратов C4H2O42-;

- не менее 87,0 % и не более 114,0 % от заявленного количества хлорид-ионов Cl-.

Ионный состав препарата:

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование иона | Содержание, ммоль/л |
| Натрий | 275,0-280,0 |
| Калий | 4,0 |
| Магний | 1,2 |
| Хлорид | 109,0 |
| Фумарат | 86,2 |
| Теоретическая осмолярность | 475,0-480,0 мОсм/л |

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

**Подлинность**

*1. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерные реакции А и Б на калий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

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

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

*4. Качественная реакция.* К 5 мл препарата прибавляют 2 мл бромной воды. Должно наблюдаться обесцвечивание полученного раствора при нагревании на кипящей водяной бане.

*5. 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»).

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 6,0 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмолярность.** От 400 до 565 мОсм/л (ОФС «Осмолярность»).

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,0001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 1). Для определения используют 10 мл препарата.

**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 0,25 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, внутривенно со скоростью введения 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

**Количественное определение.**

***1. Калий-ион.*** Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия», метод 1).

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

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

*Стандартный раствор калия 7 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,149 г (точная навеска) калия хлорида, высушенного до постоянной массы, прибавляют 50 мл воды, перемешивают до полного растворения, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 10 мл помещают стандартный раствор калия 7 мкг/мл в количествах: 0,5; 1,5; 2,5; 3,5 и 5,0 мл, доводят объём растворов водой до метки (получают растворы с содержанием калия соответственно 0,35; 1,05; 1,75; 2,45 и 3,5 мкг/мл.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа с полым катодом для определения калия; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Длина волны | 766,0 нм. |

Измеряют поглощение испытуемого, контрольного растворов, стандартного раствора калия 7 мкг/мл 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 натрия в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание калия в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙50∙100}{V∙100}=\frac{C∙50}{V} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | содержание калия, определенное по калибровочному графику, мкг/мл; |
|   | *V* | – | объём препарата, мл. |

***2. Натрий-ион.*** Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия», метод 1).

Испытуемый, контрольный растворы, стандартный раствор натрия 9 мкг/мл и калибровочные растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 0,5 мл препарата, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

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

*Стандартный раствор натрия 9 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,234 г (точная навеска) натрия хлорида, прокалённого до постоянной массы, прибавляют 50 мл воды, перемешивают до полного растворения, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 10 мл помещают стандартный раствор натрия 9 мкг/мл в количествах: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 и 2,5 мл, доводят объём растворов водой до метки (получают растворы с содержанием натрия соответственно 0,45; 0,9; 1,35; 1,8 и 2,25 мкг/мл.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Источник излучения | лампа с полым катодом для определения натрия; |
| Атомизация | воздушно-ацетиленовое пламя; |
| Длина волны | 589,6 нм. |

Измеряют поглощение испытуемого, контрольного растворов, стандартного раствора натрия 9 мкг/мл 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 натрия в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание натрия в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙200∙100}{V∙100∙100}=\frac{C∙2}{V} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | содержание натрия, определенное по калибровочному графику, мкг/мл; |
|   | *V* | – | объём препарата, мл. |

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

*0,005 М раствор натрия эдетата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл свежеприготовленного 0,05 М раствора натрия эдетата, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

В колбу для титрования вместимостью 50 мл помещают 10 мл препарата, прибавляют 1 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,005 Мраствором натрия эдетата до перехода красно-фиолетовой окраски в голубую (индикатор – эриохром чёрный Т).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,005 Мраствора натрия эдетата соответствует 0,1216 мг магния Mg.

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

В мерную колбу вместимостью 100помещают 10 мл препарата, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В колбу для титрования вместимостью 500 мл помещают 10 мл полученного раствора, прибавляют 150 мл воды и 7 мл серной кислоты концентрированной и охлаждают до комнатной температуры. К полученному раствору количественно прибавляют 20 мл калия перманганата раствора 0,1 М, выдерживают в течение 3 мин в тёмном месте, затем прибавляют 10 мл калия йодида раствора 10 %, плотно закрывают и выдерживают в течение 3 мин в тёмном месте. Полученный раствор титруют 0,1 Мраствором натрия тиосульфата до обесцвечивания раствора.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора натрия тиосульфата соответствует 1,1406 мг фумарат-иона C4H2O42-.

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

В колбу для титрования вместимостью 50 мл помещают 1 мл препарата, прибавляют 4 мл воды очищенной и титруют 0,1 Мрастворомсеребра нитрата до перехода оранжево-жёлтого окрашивания (индикатор – калия хромат).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 Мраствора серебра нитрата соответствует 3,546 мг хлорид-иона Cl-.

**Хранение.** В соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».

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