МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Калия хлорид+Магния хлорида гексагидрат+Натрия ацетата тригидрат+Натрия глюконат+Натрия хлорид, раствор для инфузий** |  | **ФС** |
| **Калия хлорид+Магния хлорид+Натрия ацетат+Натрия глюконат+Натрия хлорид, раствор для инфузий** |  |  |
| ***Kalii chloridum+Magnesii chloridum hexahydricum+Natrii acetas trihydricum+Natrii gluconas+Natrii chloridum, solutio pro infusionibus*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат калия хлорид+магния хлорида гексагидрат+натрия ацетата тригидрат+натрия глюконат+натрия хлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит:

- не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества калий-иона K+;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества натрий-иона Na+;

- не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества магний-иона Mg2+;

- не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества ацетат-иона СH3COO-;

- не менее 85,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества глюконат-иона С6H11O7-;

- не менее 80,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества хлорид-иона Cl-.

Ионный состав препарата:

|  |  |
| --- | --- |
| **Наименование иона** | **Содержание, ммоль/л** |
| Калий | 5 |
| Магний | 1,5 |
| Натрий | 140 |
| Ацетат | 27 |
| Глюконат | 23 |
| Хлорид | 98 |
| **Теоретическая осмолярность** | 295 мОсм/л |

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

**Подлинность**

***Калий-ион.*** *Атомно-эмиссионная спектрометрия.* Величина эмиссии испытуемого раствора при длине волны 768,0 нм должна находиться в диапазоне значений поглощения калибровочных растворов при той же длине волны (раздел «Количественное определение).

***Натрий-ион***

*1. Атомно-эмиссионная спектрометрия.* Величина эмиссии испытуемого раствора при длине волны 589,6 нм должна находиться в диапазоне значений поглощения калибровочных растворов при той же длине волны (раздел «Количественное определение).

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

***Магний-ион.*** *Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на магний (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для определения используют 20 мл препарата, упаренные до 1 мл.

***Ацетат-ион***

*1.**ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика ацетат-иона на хроматограмме раствора стандартного образца натрия ацетата тригидрата (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию Б на ацетаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для определения используют 20 мл препарата, упаренные до 2 мл.

***Глюконат-ион.****ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика глюконат-иона на хроматограмме раствора стандартного образца калия глюконата (раздел «Количественное определение»).

***Хлорид-ион****.* *Качественная реакция.* Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). Для определения используют 2 мл препарата.

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном BY7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,5 до 8,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмолярность.** От 257 до 330 мОсм/л (ОФС «Осмолярность»).

**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 0,50 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 0,1 мл/с. Срок наблюдения 48 ч.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл (точный объём) препарата, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

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

*Стандартный раствор калия 600 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,1440 г стандартного образца калия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 130 °С, растворяют в воде, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объём водой до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.* В мерные колбы вместимостью 200 мл помещают раствор стандартного образца калия хлорида с концентрацией ионов калия 600 мкг/мл в количествах: 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0 мл, доводят объём растворов водой до метки, получая растворы с содержанием калия 1,5; 3,0; 4,5 и 6,0 мкг/мл соответственно.

Измеряют величину эмиссии 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 калий-иона в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание калия в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙50∙100}{2}=C∙2500 ,$$

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 1 мл (точный объём) препарата, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

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

*Стандартный раствор натрия 200 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5084 г стандартного образца натрия хлорида, высушенного до постоянной массы при температуре 130 °С, растворяют в воде, доводят объём тем же растворителем 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 100 мл помещают раствор стандартного образца натрия хлорида в количествах: 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мл, доводят объём растворов водой до метки, получая растворы с содержанием натрия 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 и 10,0 мкг/мл соответственно.

Измеряют величину эмиссии 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 натрия в препарате в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙500∙100}{V}=\frac{C∙50000}{V} ,$$

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

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

В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл (точный объём) препарата, прибавляют 0,03 г эриохрома чёрного Т индикаторной смеси, 0,3 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0 и титруют 0,002 М раствором натрия эдетата до голубого окрашивания.

1 мл 0,002 М раствора натрия эдетата соответствует 0,0486 мг Mg.

***4. Ацетат-ион.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В колбу вместимостью 1000 мл помещают 10 мл воды, осторожно прибавляют 1,4 мл серной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до 1000 мл. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 100 мл полученного раствора, доводят объём водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 3 мл (точный объём) препарата, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца ацетат-иона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 11 мг (точная навеска) натрия ацетата дигидрата, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, катионообменная смола (1), 7-11 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца ацетат-иона.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца ацетат-иона:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* ацетат-иона должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетат-иона должно быть не более 2 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ацетат-иона, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца ацетат-иона; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл. |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца ацетат-иона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание ацетат-иона в стандартном образце ацетат-иона, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество натрия ацетата в препарате, мг/мл. |

***5. Глюконат-ион.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В колбу вместимостью 1000 мл помещают 10 мл воды, осторожно прибавляют 1,4 мл серной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до 1000 мл. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 100 мл полученного раствора, доводят объём водой до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 3 мл (точный объём) препарата, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Раствор стандартного образца глюконат-иона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца калия глюконата, растворяют в воде, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, катионообменная смола (1), 7-11 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца глюконат-иона.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца глюконат-иона:

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* глюконат-иона должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика глюконат-иона должно быть не более 2 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику глюконат-иона, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙V\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца глюконат-иона; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл. |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца глюконат-иона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание глюконат-иона в стандартном образце глюконат-иона, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество натрия глюконата в препарате, мг/мл. |

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

В коническую колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл препарата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжевого окрашивания (индикатор ‑ калия хромата раствор 5 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 2,85 мг хлорид-иона Cl-.

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

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