МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

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

|  |
| --- |
|  |

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

Содержит:

- декстрозы моногидрата C6H12O6 · H2O в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества декстрозы безводной C6H12O6;

- не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества калий-иона К;

- не менее 95,0 % и не более 104,0 % от заявленного количества магний-иона Mg;

- не менее 80,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества ацетат-иона C2H10O5-;

- не менее 95,0 % и не более 104,0 % от заявленного количества глюконат-иона C6H12O7-;

- не менее 90,0 % и не более 110,0 % 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 | 572,0 мОсм/л |

**Описание**. Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

**Подлинность**

***Декстроза безводная.*** *ВЭЖХ*. На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика декстрозы на хроматограмме раствора сравнения В (раздел «Количественное определение»).

***Калий-ион.*** *Атомно-эмиссионная спектрометрия.* Величина эмиссии испытуемого раствора при длине волны 766,0 нм должна находиться в диапазоне значений поглощения калибровочных растворов при той же длине волны (раздел «Количественное определение).

***Магний-ион.*** *Атомно-абсорбционная спектроскопия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора магния 2 мкг/мл должны иметь величину абсорбции одного порядка при 285,2 нм (раздел «Количественное определение»).

***Натрий-ион.*** *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).

***Ацетат-ион.*** *ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика ацетат-иона на хроматограмме раствора сравнения В (раздел «Количественное определение»).

***Глюконат-ион.*** *ВЭЖХ.* На хроматограмме испытуемого раствора должен присутствовать пик, время удерживания которого соответствует времени удерживания пика ацетата на хроматограмме раствора сравнения В (раздел «Количественное определение»).

***Хлорид-ион.*** *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 4,0 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Осмолярность.** От 513,9 до 628,1 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».

**Восстанавливающие сахара.** К объёму препарата, соответствующему 0,2 г декстрозы моногидрата, прибавляют 20 капель медно-тартратного реактива и нагревают на водяной бане. Должно наблюдаться выпадение осадка желтовато-красного цвета.

**5-гидроксиметилфурфурол и родственные соединения.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают объём препарата, соответствующий 0,55 г декстрозы моногидрата, и доводят объём раствора водой до метки.

Оптическая плотность испытуемого раствора, измеренная при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, по сравнению с водой очищенной, не должна превышать 0,25.

**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»).

**Количественное определение.**

***1. Декстроза безводная, ацетат-ион, глюконат-ион.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Серная кислота концентрированная‑вода для хроматографии (1:9).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают точный объём препарата, соответствующий 250 мг декстрозы безводной, 18,4 мг натрия ацетата тригидрата, 25,1 мг натрия глюконата, доводят объём раствора водой для хроматографии до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мг помещают 150 мг (точная навеска) стандартного образца натрия ацетата, 20 мг (точная навеска) стандартного образца натрия глюконата, 1 г (точная навеска) стандартного образца декстрозы безводной, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 170 мг (точная навеска) стандартного образца натрия ацетата, 110 мг (точная навеска) стандартного образца натрия глюконата, 1,5 г (точная навеска) стандартного образца декстрозы безводной, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 190 мг (точная навеска) стандартного образца натрия ацетата, 200 мг (точная навеска) стандартного образца натрия глюконата, 2,5 г (точная навеска) стандартного образца декстрозы безводной, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 220 мг (точная навеска) стандартного образца натрия ацетата, 300 мг (точная навеска) стандартного образца натрия глюконата, 3,0 г (точная навеска) стандартного образца декстрозы безводной, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 30 × 4,6 мм, катионообменная смола сильная (протонированная форма), 9 мкм; |
| Колонка | 300 × 7,8 мм, катионообменная смола сильная (протонированная форма), 9 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | рефрактометрический; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 33 мин |

Хроматографируют растворы сравнения А, Б, В, Г и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Декстроза – около 17 мин; глюконат – около 15,5 мин; фруктоза – около 18,5 мин; ацетат – около 28,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения В:

- *разрешение (RS)* между пиками декстрозы и фруктозы должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии пика (AS)* декстрозы должен быть не более 1,5;

- *фактор асимметрии пика (AS)* ацетата должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика глюконата должно быть не более 1,6 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика декстрозы должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетата должно быть не более 1,0 % (6 введений);

На хроматограмме испытуемого раствора:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика глюконата должно быть не более 1,6 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика декстрозы должно быть не более 1,0 % (6 введений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика ацетата должно быть не более 1,0 % (6 введений);

Строят калибровочный график зависимости площади пика Si декстрозы безводной, ацетат-иона, глюконат-иона от концентрации декстрозы безводной, ацетат-иона, глюконат-иона (мкг/мл). Определяют параметры линейной регрессии.

Коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99.

Содержание декстрозы безводной, ацетат-иона, глюконат-иона в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙10∙100}{V\_{1}∙L∙1000}= \frac{C}{V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | – | концентрация декстрозы безводной или ацетат-иона или глюконат-иона в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, мкг/мл; |
|  | *V1* | – | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *L* | – | заявленное количество декстрозы безводной или ацетат-иона или глюконат-иона в препарате, мг. |

***2. Калий-ион.*** Определение проводят методом АЭС (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», пламенная фотометрия).

*Испытуемый раствор.* Используют точный объём препарата, соответстующий В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точный объём препарата, соответствующий 0,2 мг калия, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объём водой до метки и перемешивают.

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

*Стандартный раствор калия 20 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску соли калия, соответствующую 2 мг калия, растворяют в воде, доводят объём тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.*В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают раствор стандартного образца калия хлорида в количествах: 1,25; 2,5; 3,75 и 6,25 мл, доводят объём растворов водой до метки, получая растворы с содержанием калия 0,5; 1,0; 1,5 и 2,5 мкг/мл соответственно.

Измеряют эмиссию испытуемого, контрольного растворов, стандартного и калибровочных растворов при длинах волн 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 калия в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

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

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

***3. Магний-ион.*** Определение проводят методом ААС (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»).

*Лантана(III) хлорида раствор 10 %.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 20 г лантана(III) хлорида, растворяют в воде, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Раствор матричного модификатора.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 40 г калия хлорида, прибавляют 200 мл воды очищенной и перемешивают до растворения. К полученному раствору прибавляют 200 мл лантана (III) хлорида раствора 10 %, 400 мл азотной кислоты концентрированной, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают точный объём препарата, соответствующий 4,5 мг магния хлорида гексагидрата, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора, прибавляют 5 мл раствора матричного модификатора, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

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

*Стандартный раствор магния 1 мг/мл.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 5,275 г магния нитрата, растворяют в 16 мл азотной кислоты разбавленной и доводят объем раствора водой очищенной до метки.

*Стандартный раствор магния 50 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл стандартного раствора магния 1 мг/мл, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор магния 2 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 10 мл стандартного раствора магния 50 мкг/мл, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл стандартного раствора магния 2 мкг/мл, 5 мл раствора матричного модификатора, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 8 мл стандартного раствора магния 2 мкг/мл, 5 мл раствора матричного модификатора, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мл стандартного раствора магния 2 мкг/мл, 5 мл раствора матричного модификатора, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Г.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мл стандартного раствора магния 2 мкг/мл, 5 мл раствора матричного модификатора, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают.

*Условия испытания*

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

Измеряют поглощение испытуемого, контрольного, растворов сравнения А, Б, В, Г и стандартного раствора магния 2 мкг/мл.

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

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

$$X=\frac{C∙250∙100∙100}{V∙250}=\frac{C∙2,5}{V} ,$$

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

***4. Натрий-ион.*** Определение проводят методом АЭС (ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия», пламенная фотометрия).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точный объём препарата, соответствующий 32 мкг натрия, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1 мл полученного раствора, доводят объём водой до метки и перемешивают.

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

*Стандартный раствор натрия 10 мкг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску соли натрия, соответствующую 1 мг натрия, растворяют в воде, доводят объём тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Калибровочные растворы.*В мерные колбы вместимостью 50 мл помещают стандартный раствор натрия 10 мкг/мл в количествах: 1,0; 1,25; 1,5; 1,75 и 2,0 мл, доводят объём растворов водой до метки, получая растворы с содержанием натрия 0,2; 0,25; 0,3; 0,35 и 0,4 мкг/мл соответственно.

Измеряют эмиссию испытуемого, контрольного растворов, стандартного и калибровочных растворов при длинах волн 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 от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{C∙100∙10∙100}{V∙100}=\frac{C∙1000}{V} ,$$

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

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

*Раствор желатина 2 % в азотной кислоте концентрированной.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,2 г желатина, растворяют в 5 мл азотной кислоты концентрированной, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

В коническую колбу вместимостью 150 мл помещают точный объём препарата, соответствующий 2,77 мг калия хлорида, 2,25 мг магния хлорида гексагидрата, 39,45 мг натрия хлорида, прибавляют 10 мл раствора желатина 2 мг/мл в азотной кислоте концентрированной, доводят объём раствора водой до 75 мл 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 35,45 мг хлорид-иона Сl-.

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