МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кальция глюконат** |  | **ФС.2.1.0019** |
| **Кальция глюконат** |  |  |
| **Calcii gluconas** |  | **Взамен ФС.2.1.0019.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| С12Н22CaO14∙H2O | М.м. 448,39 |
|  | М.м. 430,4 (безводный) |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кальция бис[( *2R*, *3S* , *4R* , *5R* )-2,3,4,5,6-пентагидроксигексаноат] моногидрат (моногидрат ди( D -глюконата) кальция).

Cодержит не менее 98,5 % и не более 102,0 % кальция глюконата С12Н22CaO14∙H2O для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кальция глюконата С12Н22CaO14∙H2O для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в кипящей воде, умеренно (медленно) растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца кальция глюконата.

2*.* *Качественная реакция*. 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 0,3 мл железа(III) хлорида раствора 3 %; должно появиться светло-зелёное окрашивание.

*3.* *Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерные реакции на кальций (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Растворяют 1 г субстанции в 50 мл воды при температуре 60 °С, охлаждают. Раствор должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», не должна превышать интенсивности наиболее близко подходящего по цвету эталона сравнения Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, окраска полученного раствора не должна превышать эталон В7.

\***рН**. От 6,4 до 8,3 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Посторонние органические примеси и борная кислота. Смешивают 0,5 г субстанции и 2 мл охлажденной серной кислоты концентрированной в фарфоровой чашке, которую предварительно ополаскивают тем же растворителем и помещают на лёд. Не должно быть жёлтого или коричневого окрашивания раствора. Прибавляют 1 мл хромотропа II В раствора 0,005 % и перемешивают. Должно появиться фиолетовое окрашивание, которое не переходит со временем в тёмно-синее. Окраска полученного раствора не должна превышать окраску смеси 1 мл хромотропа II В раствора 0,005 % и 2 мл охлаждённой серной кислоты концентрированной.

\*Оксалаты. Не более 0,01 %. Определение проводят методом ионообменной ВЭЖХ (ОФС «Ионообменная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ)*. В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,212 г натрия карбоната безводного и 63 мг натрия гидрокарбоната, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Регенерирующий раствор*. В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 200 мл воды для хроматографии, прибавляют 1,23 г серной кислоты концентрированной и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор натрия оксалата*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15,2 мг натрия оксалата, растворяют в воде для хроматографии и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 г (точная навеска) субстанции, растворяют в воде для хроматографии, прибавляют 0,5 мл раствора натрия оксалата и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Предколонка | 30 × 4 мм, сильная анионообменная смола, 30−50 мкм; |
| Колонки 1 и 2 | 250 × 4,0 мм, сильная анионообменная смола, 30−50 мкм; |
| Анионоподавительная колонка | соединена последовательно с предколонкой и аналитическими колонками и снабжена микромембраной, отделяющей подвижную фазу от регенерирующего раствора, текущего в противоположном направлении; |
| Скорость потока | 2 мл/мин; |
| Скорость потока регенерирующего раствора | 4 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения:

- *разрешение (RS)* между пиками сульфата и оксалата должно быть не менее 4,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика оксалата должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание оксалатов в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$X=\frac{S\_{1}∙50}{S\_{0}-S\_{1}}$,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | –– | – площадь пика оксалата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | –– | – площадь пика оксалата на хроматограмме раствора сравнения. |

Декстрин, сахароза. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и 10 мл воды. К охлаждённому раствору постепенно прибавляют 8 мл натрия карбоната раствора 10,6 % и через 5 мин фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 мл медно-тартратного реактива и кипятят на водяной бане; не должен образовываться красный осадок.

**Хлориды.** Не более 0,02 % (для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов, ОФС «Хлориды»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в 40 мл воды, нагревая при необходимости на водяной бане до 60**°**С, охлаждают, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

Не более 0,005 % (ОФС «Хлориды», для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 г субстанции, растворяют в 90 мл воды, нагревая при необходимости на водяной бане, охлаждают, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

\*Фосфаты. Не более 0,01 % (ОФС «Фосфаты», метод 1). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 г субстанции, растворяют в 90 мл воды, нагревая при необходимости на водяной бане, охлаждают, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл фильтрата, доводят объём раствора водой до метки.

\***Сульфаты**. Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты», метод 2).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 г субстанции, растворяют в 90 мл воды, нагревая при необходимости на водяной бане, охлаждают, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. Для определения используют 10 мл фильтрата.

*Эталонный раствор.*7,5 мл сульфата стандартного раствора 10 мкг/мл смешивают с 7,5 мл воды.

\*Железо. Не более 0,0005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия», метод 1).

*Испытуемый раствор*. Помещают 2,0 г субстанции в стакан из кварцевого стекла вместимостью 100 мл и прибавляют 5 мл азотной кислоты концентрированной. Кипятят, упаривая почти досуха. Прибавляют 1 мл водорода пероксида 30 % и снова упаривают почти досуха. Повторяют обработку водорода пероксидом 30 % до тех пор, пока не получится прозрачный раствор. При помощи 2 мл азотной кислоты концентрированной переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём раствора хлористоводородной кислотой разведённой 7,3 % до метки и перемешивают.

Контрольный раствор готовят таким же образом, используя вместо субстанции 0,65 г кальция хлорида безводного, предварительно проверенного на содержание железа (не более 0,0005 %).

*Калибровочные растворы железа*. Калибровочные растворы с концентрациями ионов железа 0,4 мкг/мл, 1,0 мкг/мл, 2,0 мкг/мл готовят соответствующими разведениями стандартного раствора 20 мкг/мл железо(III)-иона хлористоводородной кислотой разведённой 7,3 %.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| *Источник излучения* | лампа для определения железа с полым катодом; |
| *Длина волны* | 248,3 нм; |
| *Атомизация* | воздушно—ацетиленовое пламя.  |

Проводят основную коррекцию, используя дейтериевую лампу.

Определяют значения атомной абсорбции испытуемого раствора и калибровочных растворов. По калибровочной кривой рассчитывают концентрацию железа в субстанции.

Магний и щелочные металлы. Не более 0,4 %. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1 г субстанции, растворяют в 100 мл кипящей воды, прибавляют 10 мл аммония хлорида раствора 10,7 %, 1 мл аммиака раствора и по каплям 50 мл нагретого до 60 °С аммония оксалата раствора 4 % и выдерживают в течение 4 ч. Объём полученного раствора доводят водой до метки и фильтруют. 100 мл фильтрата выпаривают досуха и прокаливают сухой остаток при 500 °С. После прокаливания масса остатка не должна превышать 2 мг.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Мышьяк. Не более 0,0002 % (ОФС «Мышьяк», метод 1). Для определения используют 0,25 г субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 % (для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов), не более 0,001 % (для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения) (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 4). Растворяют 0,5 г субстанции при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и 8 мл воды, охлаждают до комнатной температуры.

\*Бактериальные эндотоксины. Не более 0,17 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции при нагревании в 20 мл воды. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора, разбавляют водой до 300 мл и титруют натрия эдетата раствором 0,1 М до перехода окраски в сине-фиолетовый цвет (индикатор − 0,5 мл хромового тёмно-синего раствора).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 44,84 мг кальция глюконата С12Н22CaO14.H2O.

ХРАНЕНИЕ

Хранение. В плотно укупоренной упаковке.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.