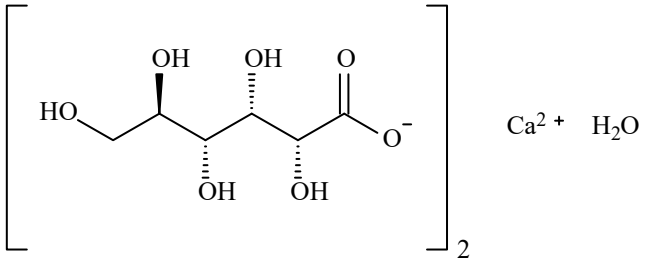
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Кальция глюконат	**ФС.2.1.0019.15**
Кальция глюконат	**Взамен ФС 42-3019-94;**
Calcii gluconas	**взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0238-07**

D-Глюконат кальция (2:1), моногидрат



$C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ М. м. 448,4

Содержит не менее 98,5 % и не более 102,0 % кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ для субстанции, предназначенной для производства нестерильных лекарственных препаратов.

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$ для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.

Описание. Белый или почти белый зернистый или кристаллический порошок без запаха.

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

Подлинность. *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$ по

положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра кальция глюконата (Приложение).

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

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

***Цветность раствора.** 1 г субстанции растворяют в 50 мл воды при температуре 60 ºС. Окраска полученного раствора не должна превышать эталон Y_6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, окраска полученного раствора не должна превышать эталон B_7.

***Прозрачность раствора**. Раствор, полученный в испытании на «Цветность раствора», охлаждают. Степень мутности полученного раствора не должна превышать эталон II (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

***pH**. От 6,0 до 7,2 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

Посторонние органические примеси и борная кислота. 0,5 г субстанции смешивают с 2 мл охлаждённой серной кислоты концентрированной в фарфоровой чашке, которая предварительно ополоснута тем же растворителем, и помещают на лед. Не должно появляться желтого или коричневого окрашивания раствора. Затем прибавляют 1 мл 0,005 % раствора хромотропа II B и перемешивают. Должно появиться фиолетовое окрашивание, которое не переходит со временем в темно-голубое. Окраска полученного раствора не должна превышать окраску смеси 1 мл 0,005 % раствора хромотропа II B и 2 мл охлаждённой серной кислоты концентрированной.

Декстрин, **сахароза**. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 10 мл воды. К

охлажденному раствору постепенно прибавляют 8 мл 10,6 % раствора натрия карбоната 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.

Галогены. Не более 0,005 %.

Испытуемый раствор 1. 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 1. 1,03 г предварительно высушенного при 110 ºС натрия бромида помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки. 1 мл эталонного раствора 1 содержит 0,004 мг бромид-иона.

К 10 мл испытуемого раствора 1 и эталонного раствора 1 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 1 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 1 (не более 0,02 %).

В случае, если субстанция предназначена для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, в методику вносят следующие изменения:

Испытуемый раствор 2. 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают.

Эталонный раствор 2. 5 мл эталонного раствора 1 разбавляют водой до 10 мл.

К 10 мл испытуемого раствора 2 и эталонного раствора 2 прибавляют по 0,5 мл азотной кислоты, 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата, перемешивают и выдерживают в течение 5 мин.

Опалесценция испытуемого раствора 2 не должна превышать опалесценцию эталонного раствора 2.

***Сульфаты**. Не более 0,005 % (ОФС «Сульфаты»). 1 г субстанции растворяют при нагревании в 25 мл воды и охлаждают. Для анализа отбирают 10 мл полученного раствора.

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 0,3 % раствора аммония хлорида, 1 мл 10 М раствора аммиака и по каплям 50 мл нагретого до 60 ºС 2,5 % раствора аммония оксалата и выдерживают в течение 4 ч. Полученный раствор разбавляют водой до 200 мл и фильтруют. Выпаривают 100 мл фильтрата досуха и прокаливают сухой остаток при 500 ºС. После прокаливания масса остатка не должна превышать 2 мг.

***Оксалаты.** Не более 0,01 %.

Определение проводят методом ионообменной ВЭЖХ.

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

Регенерирующий раствор. 1,23 г серной кислоты концентрированной прибавляют к 200 мл воды для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.

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

Раствор натрия оксалата. 0,0152 г натрия оксалата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для хроматографии, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Раствор сравнения. Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде для

хроматографии, прибавляют 0,5 мл раствора натрия оксалата, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Хроматографические условия

Предколонка	30 × 4 мм с подходящей сильной анионообменной смолой, 30 – 50 мкм;
Колонки 1 и 2	25 × 0,4 см с подходящей сильной анионообменной смолой, 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 ПФ	2 мл/мин;
Скорость потока регенерирующего раствора	4 мл/мин;
Детектор	кондуктометрический;
Объём пробы	50 мкл.

Хроматографическая система считается пригодной, если относительное стандартное отклонение площади пика оксалата не более 2,0 % при 5 последовательных введениях; фактор асимметрии не более 1,2.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения. Содержание оксалатов в субстанции в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot 50}{S_0 - S}$$

где S – площадь пика оксалата на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика оксалата на хроматограмме раствора сравнения.

***Фосфаты.** Не более 0,01 % (ОФС «Фосфаты»). 1 мл раствора, полученного в испытании «Цветность раствора», разводят водой до 100 мл.

***Железо.** Не более 0,0005 %. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Испытуемый раствор. 2,0 г субстанции помещают в тефлоновый стакан вместимостью 100 мл и прибавляют 5 мл азотной кислоты концентрированной. Кипятят, упаривая почти досуха. Прибавляют 1 мл 30 % водорода пероксида и снова упаривают почти досуха. Повторяют обработку пероксидом водорода 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 кислотой хлористоводородной разведённой 7,3 % до метки и перемешивают.

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

Растворы сравнения. Растворы сравнения 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 %.

Интенсивность излучения измеряют при длине волны 248,3 нм, используя лампу с полым катодом на железо в качестве источника излучения и воздушно-ацетиленовое пламя. Проводят основную коррекцию, используя дейтериевую лампу.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы»). 0,5 г субстанции растворяют при нагревании в смеси 2 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и 8 мл воды и охлаждают.

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

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

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

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

Количественное определение. Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл воды. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,5 мл раствора кислотного хромового темно-синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг кальция глюконата $C_{12}H_{22}CaO_{14}\cdot H_2O$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

*Контроль по показателям качества «Цветность», «Прозрачность», «pH», «Оксалаты», «Сульфаты», «Фосфаты», «Железо», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.