

КОЛЛЕГИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕШЕНИЕ
от 11 августа 2020 г. N 100

О ФАРМАКОПЕЕ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

Список изменяющих документов
(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 25.10.2022 N 150)

В соответствии со [статьями 30 и 56](#) Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, [пунктом 14](#) Протокола о применении санитарных, ветеринарно-санитарных и карантинных фитосанитарных мер (приложение N 12 к Договору о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года), [пунктом 3 статьи 5](#) Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. N 119, Коллегия Евразийской экономической комиссии решила:

1. Утвердить прилагаемую [Фармакопею](#) Евразийского экономического союза и ввести ее в действие с 1 марта 2021 г.

2. Установить, что до 1 января 2026 г. регистрационные досье лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств должны быть приведены в соответствие с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза, утвержденной настоящим Решением.

3. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования.

Председатель Коллеги
Евразийской экономической комиссии
М.МЯСНИКОВИЧ

Утверждена
Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 11 августа 2020 г. N 100

ФАРМАКОПЕЯ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

Список изменяющих документов
(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии
от 25.10.2022 N 150)

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

10100000-2019

1.1. Общие положения

Положения раздела 1. Общие сведения распространяются на все тексты Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Фармакопея Евразийского экономического союза представляет собой свод региональных требований и положений, устанавливающих предельный допустимый уровень качества лекарственных средств на фармацевтическом рынке Евразийского экономического союза. В текстах фармакопеи приводится сокращенное ее название - Фармакопея Союза. В ряде случаев может использоваться слово "фармакопея", которое подразумевает Фармакопею Союза.

Тексты Фармакопеи Союза включают общие сведения, общие разделы, фармакопейные статьи и приложения, которые публикуются на русском языке и являются официальными.

Фармакопейная статья (фармакопейная монография) представляет собой статью (монографию), устанавливающую требования и положения фармакопеи к лекарственным средствам, вспомогательным веществам и материалам, а также испытаниям и методам их проведения.

Фармакопейные статьи могут быть общими и частными.

Общая фармакопейная статья (общая фармакопейная монография) представляет собой фармакопейную статью (фармакопейную монографию), устанавливающую общие требования и положения к качеству и упаковке лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов, а также испытаниям, методам их проведения и используемым реактивам.

Частная фармакопейная статья (частная фармакопейная монография) представляет собой фармакопейную статью (фармакопейную монографию), устанавливающую специальные требования к качеству конкретных лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов.

Ссылка в материалах фармакопеи на фармакопейную статью и (или) ее раздел означает, что лекарственные средства, вспомогательные вещества и материалы соответствуют требованиям данной фармакопейной статьи. Название фармакопейной статьи, на которую приводится ссылка, и ее номер выделяются курсивом.

Требования фармакопеи на лекарственные препараты должны выполняться на всем протяжении их срока хранения. Фармакопейная статья не регламентирует срок хранения лекарственного препарата и (или) его спецификацию качества для вскрытой упаковки, которые должны быть согласованы с уполномоченным органом. Требования фармакопейных статей на любые другие материалы (активная фармацевтическая субстанция, вспомогательное вещество и др.), должны выполняться на всем протяжении их периода использования. Срок хранения и время, от которого отсчитывается срок хранения, должны быть согласованы с уполномоченным органом на основании экспериментальных результатов исследования стабильности.

Требования фармакопейных статей могут носить обязательный, рекомендательный и информационный характер. Требования частных фармакопейных статей являются обязательными при отсутствии других указаний, изложенных в 1. Общие сведения или общих фармакопейных статьях. Общие фармакопейные статьи становятся обязательными, если на них приводится ссылка в частной фармакопейной статье, за исключением случаев, когда ссылка имеет информационный или рекомендательный характер.

Активные фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, лекарственные препараты и другие материалы, описываемые в фармакопейных статьях, предназначены для применения как в медицине, так и ветеринарии, при отсутствии особого указания об использовании только в одной из данных областей.

Системы качества. Стандарты качества, установленные в фармакопейных статьях, применимы к рассматриваемым лекарственным средствам, вспомогательным веществам и материалам лишь при условии их производства в рамках соответствующей системы качества. Система качества должна обеспечивать постоянное соответствие лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов требованиям фармакопейных стандартов.

Альтернативные методики. Все испытания и методики, приведенные в фармакопее, являются официальными и составляют основу фармакопейных стандартов качества.

По согласованию с уполномоченным органом при контроле качества лекарственных средств могут использоваться альтернативные методики. Альтернативные методики, включаемые в спецификации качества производителя и (или) нормативные документы по качеству, должны обеспечивать возможность принятия такого же однозначного решения о соответствии лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи, как и при использовании официальных методик. Альтернативность предложенных методик подтверждается путем проведения валидации по тем же валидационным характеристикам, что и в случае фармакопейных методик. Валидация аналитических методик должна проводиться в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи Валидация аналитических методик. В случае сомнений и разногласий основополагающими являются только фармакопейные методики анализа.

Подтверждение соответствия требованиям фармакопеи. (1) Лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал считаются фармакопейного качества лишь при его соответствии всем требованиям частной фармакопейной статьи. Данное условие не означает необходимость выполнения производителем всех испытаний, описанных в частной фармакопейной статье, при оценке соответствия фармакопее до выпуска лекарственного препарата в обращение. Производитель может быть уверенным в фармакопейном качестве лекарственного средства на основании данных его разработки, сопровождаемых стратегией его контроля и данными, полученными, например, при валидации производственного процесса.

(2) Улучшенный подход к контролю качества может предусматривать использование процессно-аналитической технологии и/или стратегии испытаний при выпуске в режиме реального времени (включая выпуск по параметрам производственного процесса) как единственной альтернативы испытаниям готового продукта. Испытания при выпуске в режиме реального времени в условиях, признанных приемлемыми уполномоченным органом, не исключают, таким образом, необходимость соответствовать фармакопейным требованиям.

(3) Сокращение испытаний на животных: фармакопея предусматривает постепенный отказ от испытаний с использованием животных путем замены, сокращения, усовершенствования испытаний в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Для подтверждения соответствия требованиям фармакопеи, как показано выше (1), производители могут устанавливать дополнительные системы для контроля постоянства производства. По согласованию с уполномоченным органом выбор испытаний для оценки соответствия требованиям фармакопеи, включающих испытания на животных, осуществляется таким образом, чтобы минимизировать по возможности их использование.

Квалификация материалов. Некоторые материалы, требования к которым установлены в частных фармакопейных статьях, могут производиться с различным качеством в зависимости от их назначения. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье ее требования

распространяются на все квалификации (категории, формы, марки, классы) материалов. В некоторых частных фармакопейных статьях, например, на вспомогательные вещества, в качестве дополнительной информации может быть приведен перечень функциональных характеристик вещества, важных для его использования. Кроме того, в частной фармакопейной статье для информации могут быть приведены методики определения одной или нескольких таких характеристик. Информационный или рекомендательный характер сведений на вспомогательные вещества указан в общей фармакопейной статье Функциональные характеристики вспомогательных веществ.

Валидация фармакопейных методик. Методики испытания, приведенные в общих и частных фармакопейных статьях, валидированы в соответствии с общепринятой научной практикой и современными рекомендациями по валидации аналитических методик. При отсутствии других указаний в общей и частной фармакопейных статьях проведение валидации аналитической методики не требуется.

Выполнение фармакопейных методик. При выполнении фармакопейных методик исполнитель должен оценить (верифицировать), подходит ли методика в реальных условиях использования и в какой степени подходит для подтверждения соответствия требованиям частных и общих фармакопейных статей, а также систем качества. Оценка пригодности фармакопейной методики и степени ее пригодности должна проводиться в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи Верификация фармакопейных методик.

Принятая терминология. Термин "уполномоченный орган (организация)" означает орган (организацию), наделенный(ую) правом принятия решений по вопросам обращения лекарственных средств.

Выражение "при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа" означает, что требования фармакопейной статьи должны быть выполнены, если только по разрешению уполномоченного органа в эти требования не внесены изменения или исключения, обоснованные для определенного случая,

В некоторых фармакопейных статьях или других текстах при описании реактива, микроорганизма, методики испытания и т.д. используется термин "подходящий" или "пригодный". Если при этом критерии их пригодности не описаны в фармакопейной статье, пригодность должна быть подтверждена перед уполномоченным органом.

В фармакопее используют следующие ключевые термины и их определения.

Лекарственное средство - средство, представляющее собой или содержащее вещество или комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения его физиологических функций посредством фармакологического, иммунологического или метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояний человека.

Лекарственный препарат - лекарственное средство в виде лекарственной формы.

Лекарственная форма - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта.

Субстанция для фармацевтического применения - субстанция, предназначенная для производства и изготовления лекарственных препаратов.

Активная фармацевтическая субстанция (фармацевтическая субстанция) - субстанция для фармацевтического применения, содержащая действующее(ие) вещество(а) химического, растительного, животного и человеческого происхождения.

Вспомогательное вещество - субстанция для фармацевтического применения, не являющаяся активной фармацевтической субстанцией для данного лекарственного препарата и предназначенная для создания лекарственной формы с определенными свойствами.

Ссылки на регуляторные документы. Общие и частные фармакопейные статьи могут содержать ссылки на нормативные правовые акты Союза. Данные ссылки представлены пользователям фармакопеи для информации. Включение такой ссылки не изменяет статус указанного документа, который может быть обязательным или рекомендательным.

102000000-2019

1.2. Иные положения, распространяющиеся на общие и частные фармакопейные статьи

Количество вещества. В испытаниях с численно заданными пределами или в методиках количественного определения указывается приблизительное количество испытуемой пробы. Количество вещества, которое может отклоняться в пределах не более 10% от указанного в фармакопейной статье количества, точно взвешивают или отмеряют, и все вычисления производят с использованием полученного точного количества. Если пределы в испытании не заданы численно, а определяются путем сравнения со стандартным образцом при тех же условиях, в испытаниях используют строго указанное в фармакопейной статье количество анализируемой пробы, Реактивы всегда применяют в указанных количествах.

Количество вещества взвешивают или отмеряют в соответствии с указанной степенью точности. Точность взвешивания должна составлять +/- 5 единиц после последней указанной в фармакопейной статье цифры (например, навеска 0,25 г должна быть взята в пределах от 0,245 г до 0,255 г). Объемы отмеривают следующим образом. Если после десятичной запятой стоит 0 или число, заканчивающееся 0 (например, 10,0 мл или 0,50 мл), требуемый объем отмеряют с помощью пипетки, мерной колбы или бюретки. В остальных случаях можно использовать градуированный мерный цилиндр или градуированную пипетку, Объем жидкости, выраженный в микролитрах, отмеряют с помощью микропипетки или микрошприца.

Однако в некоторых случаях точность, с которой указывают количество вещества, может не соответствовать числу значащих цифр, указанных в заданных количественных пределах. Взвешивание и измерение в данных случаях должны проводиться с более высокой точностью.

Оборудование и аналитические операции. Мерная посуда должна отвечать требованиям класса А соответствующего стандарта Международной организации по стандартизации (ISO). Допускается использование мерной посуды класса точности 1 соответствующего стандарта государства - члена Союза при условии подтверждения, что замена мерной посуды класса А на мерную посуду класса 1 не увеличивает значение расширенной неопределенности результата испытания.

Аналитические операции, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, проводят при температуре от 15 °С до 25 °С.

Сравнительные испытания, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, выполняют с использованием идентичных пробирок из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским основанием и внутренним диаметром 16 мм, так как указываемые объемы жидкостей рассчитаны для данного диаметра; пробирки с большим внутренним диаметром могут применяться при условии корректирования объема используемой жидкости (общая фармакопейная [статья 2.1.1.5](#)). Сравнение равных объемов жидкостей выполняют по направлению вниз вдоль вертикальной оси пробирок на белом или, при необходимости, черном фоне. Испытание проводят в рассеянном свете.

Если для проведения испытания или количественного определения требуется использовать

растворитель с растворенным в нем индикатором и при этом не предусмотрен контрольный опыт, растворитель предварительно нейтрализуют по данному индикатору.

Водяная баня. Термин "водяная баня" означает баню с кипящей водой, при отсутствии указаний в частной фармакопейной статье другой температуры воды.

Допускается использование других способов нагревания, если обеспечивается температура, близкая, но не выше 100 °С или другой указанной температуры.

Высушивание и прокаливание до постоянной массы. Термины "высушивание до постоянной массы" или "прокаливание до постоянной массы" означают, что результаты двух последовательных взвешиваний не должны отличаться более чем на 0,5 мг; продолжительность дополнительного высушивания или прокаливания перед вторым взвешиванием определяется свойствами и количеством высушиваемого или прокаливаемого остатка.

В тех случаях, когда требуется высушивание в эксикаторе или в вакууме, высушивание осуществляется в соответствии с условиями, описанными в общей фармакопейной статье. Потеря в массе при высушивании.

Реактивы. Надлежащее выполнение аналитических операций, описанных в фармакопее, и достоверность получаемых результатов зависит, в частности, от качества используемых реактивов. Спецификации на реактивы приведены в общих фармакопейных статьях раздела [Реактивы](#). При проведении испытаний предполагается использование реактивов квалификации "аналитическая степень чистоты" для некоторых реактивов в спецификации включают испытания для определения пригодности.

Растворители. Если в фармакопейной статье не указывается название растворителя, термин "раствор" означает водный раствор.

Термин "вода" означает воду очищенную. Для проведения описанных в фармакопее аналитических операций или приготовления реактивов используют воду, соответствующую требованиям частной фармакопейной статьи Вода очищенная, за исключением требований к содержанию бактериальных эндотоксинов (Воды очищенной нерасфасованный продукт) и микробиологической чистоты (Вода очищенная в упаковке). Термин "вода дистиллированная" означает воду очищенную, полученную методом дистилляции.

Термин "этанол" без указания квалификации означает этанол безводный. Термин "спирт" без указания квалификации означает 96% (об/об) этанол. Другие степени разбавления обозначают термином "этанол" или "спирт" с указанием содержания этанола (C₂H₆O) в объемных процентах.

Способы выражения содержания. При определении содержания выражение "процент" используется в зависимости от условий в одном из трех значений:

- массовый процент (м/м), выражающий количество граммов вещества в 100 граммах готового продукта;

- объемный процент (об/об), выражающий количество миллилитров вещества в 100 миллилитрах готового продукта;

- массо-объемный процент (м/об), выражающий количество граммов вещества в 100 миллилитрах готового продукта.

Обозначение миллионной доли или части на миллион (или ppm) и миллиардной доли или части на миллиард (или ppb) подразумевает массовое соотношение, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Количества жидких веществ и растворов, применяемых при приготовлении смесей, могут указываться в виде соотношения по объему (об/об).

Температура. Если в аналитических методиках не указаны значения температуры, используют следующие общие термины:

В морозильной камере	ниже -15 °С
В холодильнике	от 2 °С до 8 °С
В прохладном месте	от 8 °С до 15 °С
Теплый	от 40 °С до 50 °С
Горячий	от 80 °С до 90 °С
Температура "водяной бани"	от 98 °С до 100 °С
Температура "ледяной бани"	0 °С

103000000-2019

1.3. Общие разделы (главы) и общие фармакопейные статьи

Названия общих разделов (глав) и общих фармакопейных статей приводят на русском языке. В ряде случаев (например, в общих фармакопейных статьях на лекарственные формы) допускается дополнительное указание названий на латинском языке.

Общие разделы (главы). Общие разделы (главы) фармакопеи могут включать несколько общих фармакопейных статей, объединенных по типам объектов фармакопейной стандартизации, видам испытаний и методам их проведения, характеру требований и т.д. Например, общие разделы (главы) могут содержать общие фармакопейные статьи на физические и физико-химические методы испытаний, биологические методы испытаний, упаковку и материалы упаковки, реактивы и др.

Общие фармакопейные статьи. Субстанции для фармацевтического применения, лекарственные препараты и другие материалы, описанные в частных фармакопейных статьях, должны также отвечать требованиям соответствующей общей фармакопейной статьи.

Общие фармакопейные статьи распространяются на все субстанции для фармацевтического применения и лекарственные препараты согласно области применения данных общих статей, за исключением случаев, когда это применение ограничивается указаниями в частных фармакопейных статьях или вводной части общей фармакопейной статьи, например, только для субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов, описанных в частной фармакопейной статье.

Общая фармакопейная статья на ту или иную лекарственную форму распространяется на все лекарственные препараты, произведенные в данной лекарственной форме. Для конкретного лекарственного препарата требования соответствующей общей фармакопейной статьи необязательно являются исчерпывающими и могут быть дополнены по согласованию с уполномоченным органом.

Общие и частные фармакопейные статьи взаимно дополняют друг друга. Если требования общей фармакопейной статьи не применимы к определенному лекарственному препарату, об этом указывают в частной фармакопейной статье.

Упаковка. Материалы, применяемые для упаковки, описаны в общем разделе Фармакопеи Союза. Для материалов, используемых для производства упаковки, особенно полимерных материалов, применяют общие названия, каждое из которых охватывает ряд материалов, отличающихся как свойствами основного компонента, так и используемыми добавками. Методики испытаний и допустимые пределы показателей качества зависят от конкретного состава материала и, таким образом, применимы только к материалам, состав которых соответствует вводной части его спецификации. Использование материалов с другим составом, методик испытаний и допустимых пределов показателей их качества должно быть согласовано с уполномоченным органом.

Спецификации на упаковку, включенные в общий раздел Фармакопеи Союза, разработаны для упаковок всех указанных категорий. Однако, учитывая большое разнообразие существующих упаковок и вероятность появления новых упаковок, не исключается возможность использования упаковок, соответствующих другим спецификациям, при согласовании с уполномоченным органом.

В фармакопейных статьях могут быть приведены ссылки на определения и спецификации упаковок, содержащиеся в разделе Упаковка. В разделах [Определение](#) и [Производство](#) общих фармакопейных статей на лекарственные формы может содержаться требование по использованию определенного типа упаковки. В разделе [Хранение](#) некоторых фармакопейных статей может указываться тип рекомендуемой упаковки.

104000000-2019

1.4. Частные фармакопейные статьи

Частная фармакопейная статья может включать следующие разделы.

НАЗВАНИЯ

Названия частных фармакопейных статей приводят на русском языке, а также латинском и английском языках.

В названиях частных фармакопейных статей на субстанции для фармацевтического применения указывают международное непатентованное название (МНН), а при его отсутствии - общепринятое название действующего вещества. При необходимости оно дополняется названием аниона или катиона и степенью гидратации.

В названиях частных фармакопейных статей на лекарственные препараты дополнительно указывают вид лекарственной формы.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ АТОМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАССЫ

Относительные атомные массы и относительные молекулярные массы указывают в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения.

Относительная атомная масса (A_r) или относительная молекулярная масса (M_r) указывается, в случае приемлемости, в начале частной фармакопейной статьи. Относительную атомную и относительную молекулярную массы, молекулярную и графическую формулы приводят в информационных целях.

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА ХИМИЧЕСКОЙ РЕФЕРАТИВНОЙ СЛУЖБЫ

Регистрационные номера Химической реферативной службы (CAS) включаются, в случае применимости, в частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического

применения для информации с целью предоставления пользователям удобного к ней доступа. Регистрационные номера CAS являются зарегистрированной торговой маркой Американского химического общества.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Положения, указанные в разделе Определение частной фармакопейной статьи, представляют собой официальное определение субстанции для фармацевтического применения, лекарственного препарата или другого материала, являющегося предметом частной фармакопейной статьи.

Пределы содержания. Пределы содержания, указанные в частной фармакопейной статье, означают пределы, полученные с использованием методики, приведенной в разделе Количественное определение.

Лекарственное растительное сырье. В частных фармакопейных статьях на лекарственное растительное сырье в разделе Определение указывается предмет статьи, например, цельное сырье или сырье, измельченное в порошок. Если частная фармакопейная статья распространяется на лекарственное растительное сырье в нескольких состояниях, например, цельное или измельченное в порошок сырье, то это указывается в определении.

ПРОИЗВОДСТВО

Положения, приведенные в разделе Производство частной фармакопейной статьи, предназначены для выделения некоторых важных аспектов процесса производства и необязательно являются исчерпывающими. В разделе содержатся обязательные требования к производителю при отсутствии других указаний. Они могут относиться, например, к исходным материалам, технологическому процессу, его валидации и контролю, внутрипроизводственному контролю, а также к испытаниям, которые производитель должен проводить перед выпуском на каждой серии или выбранных сериях готового продукта. Данные требования необязательно могут быть подтверждены при независимом контроле образцов готового продукта. Уполномоченным органом может быть установлено выполнение требований, например, путем проверки полученных от производителя данных, или при инспектировании производства, или испытании соответствующих образцов.

Отсутствие в частной фармакопейной статье раздела Производство не означает, что требования к процессам производства, например, указанные выше, не должны выполняться.

Выбор вакцинного штамма. Выбор состава вакцины. В разделе Производство частной фармакопейной статьи на вакцину могут быть указаны характеристики вакцинного штамма или ее состав. При отсутствии других указаний методики испытаний, описываемые в разделе для подтверждения данных характеристик, приводятся для информации в качестве примера подходящих методик. По разрешению уполномоченного органа без проведения валидации могут использоваться другие методики испытаний при условии их сравнения с методиками, описанными в частной фармакопейной статье.

ВОЗМОЖНАЯ ФАЛЬСИФИКАЦИЯ

В связи с увеличением количества случаев фальсификации лекарственных средств и активизации подобной деятельности для пользователей фармакопеи должна быть доступной любая информация с целью содействия обнаружению фальсифицированных материалов (т.е. активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции).

С этой целью методика обнаружения возможных фальсификатов и соответствующие

пределы содержания вместе с указанием, что все стадии производства и поставки сырья и материалов являются предметом соответствующих систем качества, могут включаться в данный раздел частных фармакопейных статей на субстанции для фармацевтического применения, для которых имел место или присутствует риск преднамеренной контаминации. Частота испытаний, проводимых производителями или пользователями (например, производителями промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции, соответственно), зависит от оценки рисков, учитывающей уровень сведений о полной цепи поставок и региональных требованиях.

Данный раздел устанавливает требования для полной цепи поставок от производителей до пользователей (например, производителей промежуточной продукции, нерасфасованной продукции и готовой продукции, соответственно). Отсутствие в частной фармакопейной статье данного раздела не означает, что требования, например, указанные выше, не должны выполняться.

СВОЙСТВА

Раздел Свойства приводится в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения.

Сведения, приведенные в данном разделе частной фармакопейной статьи, как правило, могут не рассматриваться в качестве обязательных указаний и носят информационный характер.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Раздел Идентификация приводится в частных фармакопейных статьях как на субстанции для фармацевтического применения, так и лекарственные препараты.

Область применения. Испытания, приведенные в данном разделе частной фармакопейной статьи, не обеспечивают полное подтверждение химической структуры или состава лекарственного средства или вспомогательного материала. Они предназначены для подтверждения с приемлемой степенью достоверности того, что лекарственное средство, вспомогательное вещество или материал соответствует информации, приведенной на этикетке.

Первая и вторая идентификация. В некоторых частных фармакопейных статьях имеются подразделы Первая идентификация и Вторая идентификация. Во всех случаях может(гут) применяться испытание(я), приведенное(ые) в подразделе Первая идентификация. Испытание(я), включенное(ые) в подраздел Вторая идентификация, может(гут) использоваться в аптеках при наличии доказательства полной принадлежности субстанции для фармацевтического применения или лекарственного препарата серии, сертифицированной на соответствие всем другим требованиям частной фармакопейной статьи.

Некоторые частные фармакопейные статьи содержат два и несколько испытаний, предназначенных для первой идентификации, которые являются взаимозаменяемыми и могут применяться независимо друг от друга. Как правило, одно или несколько таких испытаний включают перекрестную ссылку на испытание, указанное в разделе [Испытания](#) частной фармакопейной статьи. Это может использоваться для упрощения работы аналитика, выполняющего идентификацию и указанные испытания. Например, в одном испытании на подлинность имеется ссылка на испытание энантиомерной чистоты, в то время как другое представляет собой определение удельного оптического вращения, при этом цель обоих испытаний одинакова: подтвердить присутствие соответствующего энантиомера.

Лекарственное растительное сырье, измельченное в порошок. Частные фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье могут содержать схематическое изображение (рисунки, микрофотографии) диагностических анатомических признаков лекарственного

растительного сырья, измельченного в порошок. Такие иллюстрации дополняют описание, приведенное в соответствующем испытании на подлинность.

ИСПЫТАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Разделы Испытания и Количественное определение приводятся в частных фармакопейных статьях как на субстанции для фармацевтического применения, так и лекарственные препараты.

Область применения. Содержащиеся в частной фармакопейной статье требования не рассчитаны на оценку всех возможных примесей. В частности, если примесь не определяется с помощью приведенных в частной фармакопейной статье испытаний, а практическая целесообразность и надлежащая фармацевтическая практика не допускают ее присутствия, не следует считать такую примесь допустимой (см. также ниже раздел [Примеси](#)).

Расчеты. Если для получения окончательного результата испытаний или количественного определения требуется выполнить пересчет на сухую или безводную субстанцию или на какое-либо другое условие, потерю в массе при высушивании, содержание воды или иной показатель определяют по методике испытания, описанной в частной фармакопейной статье. Если проводится количественное определение остаточных растворителей, но не проводится определение потери в массе при высушивании, содержание остаточных растворителей учитывают при расчете количественного содержания основного вещества, удельного оптического вращения и удельного показателя поглощения.

Пределы. Указанные в частной фармакопейной статье пределы основаны на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики, когда в них уже учтены погрешности аналитического эксперимента, допустимый разброс при производстве и изготовлении, а также ухудшение качества в приемлемой степени при хранении. При определении соответствия лекарственного средства, вспомогательного вещества и материала требованиям частной фармакопейной статьи к указанным пределам не должны добавляться никакие дополнительные допуски.

При установлении соответствия численному значению предела результаты, полученные при испытании или количественном определении, округляют до указанного в пределе числа значащих цифр, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Пределы, независимо от выражения их в процентах или абсолютных величинах, считают значимыми до последнего знака (например, в числе 140 имеется три значащих цифры). При этом последнюю цифру результата увеличивают на единицу, если цифра, отбрасываемая при округлении, больше или равна пяти; если цифра, отбрасываемая при округлении, меньше пяти, последнюю цифру оставляют неизменной.

Нормирование пределов содержания примесей. В частных фармакопейных статьях критерии приемлемости содержания родственных примесей выражают либо путем сравнения площадей пиков (сравнительные испытания), либо в виде численных значений. При сравнительных испытаниях примерное допустимое содержание примеси или суммы примесей может указываться в скобках лишь для информации. Решение о качестве материала или лекарственного препарата принимают на основе соответствия или несоответствия требованиям приведенного в частной фармакопейной статье испытания. Если для данной примеси не предусмотрено использование стандартного образца, ее содержание может быть выражено, исходя из номинальной концентрации вещества, используемого для приготовления указанного в частной фармакопейной статье раствора сравнения, при отсутствии других указаний.

Лекарственное растительное сырье. Для лекарственного растительного сырья сульфатную золу, общую золу, водорастворимые примеси, примеси, растворимые в спирте, содержание воды, содержание эфирных масел и содержание активных веществ вычисляют в расчете на лекарственное сырье, которое не было специально высушено при отсутствии других указаний в

частной фармакопейной статье.

Эквиваленты. Приведенные в частных фармакопейных статьях значения эквивалентов указаны с количеством значащих цифр, требуемых в данной фармакопейной статье.

Питательные среды. Выбор питательных сред, описанных в общих и частных фармакопейных статьях, основан на их предполагаемом применении. Однако компоненты среды, особенно биологического происхождения, могут иметь различное качество, в связи с чем для лучшего выполнения испытания может потребоваться изменение концентрации некоторых ингредиентов, в частности:

- пептонов, а также мясных или дрожжевых экстрактов с учетом их питательных свойств;
- буферных веществ;
- желчных солей, желчного экстракта, дезоксихолата, красящих веществ в зависимости от их селективных свойств;
- антибиотиков в зависимости от их активности.

ХРАНЕНИЕ

Информация и рекомендации, приведенные в разделе Хранение частной фармакопейной статьи, не являются обязательными, однако по согласованию с уполномоченным органом могут указываться конкретные условия хранения, обязательные для исполнения.

Описанные в фармакопее лекарственные средства, вспомогательные вещества и материалы хранят таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение и, по возможности, ухудшение качества. Если рекомендуются особые условия хранения, включая тип упаковки (см. Общие разделы и общие фармакопейные статьи) и температурные пределы, они указываются в частной фармакопейной статье.

Ниже приводятся значения терминов, используемых в частных фармакопейных статьях в разделе Хранение.

Требование "В воздухонепроницаемой упаковке" означает, что лекарственные средства, вспомогательные вещества и материалы должны храниться в воздухонепроницаемой упаковке. При вскрытии упаковки во влажной атмосфере следует проявлять осторожность. При необходимости низкое содержание влаги можно поддерживать с помощью осушающих веществ при условии, что их прямой контакт с содержимым упаковки будет исключен.

Требование "В защищенном от света месте" означает одно из трех условий:

- лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал должны храниться в упаковке, изготовленной из материала, который в достаточной степени поглощает актиничный свет;
- упаковка с лекарственным средством, вспомогательным веществом и материалом должна быть помещена во внешнюю упаковку, обеспечивающую защиту от действия актиничного света;
- лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал должны храниться в месте, исключающем возможность попадания актиничного света.

МАРКИРОВКА

Требования фармакопеи к маркировке не являются всеобъемлющими, более того, для

фармакопейных целей обязательными являются лишь те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия или несоответствия лекарственного препарата требованиям частной фармакопейной статьи. Все другие положения носят рекомендательный характер. В тех случаях, когда в фармакопее используется термин "этикетка", по решению уполномоченного органа соответствующая информация может приводиться на упаковке, в инструкции по медицинскому применению, общей характеристике лекарственного препарата (листочке-вкладыше) или сертификате анализа, сопровождающем лекарственное средство, вспомогательное вещество и материал.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Описываемые в фармакопее материалы и реактивы могут оказаться опасными для здоровья, если не предпринять необходимых мер предосторожности. Во всех случаях необходимо придерживаться принципов надлежащей лабораторной практики в контроле качества, а также соответствующих правил техники безопасности. В некоторые частные фармакопейные статьи включаются специальные указания о необходимых мерах предосторожности. Но отсутствие таких указаний не должно рассматриваться как отсутствие всякого риска.

ПРИМЕСИ

Раздел Примеси приводится в частных фармакопейных статьях на субстанции для фармацевтического применения.

В частной фармакопейной статье может быть приведен перечень всех известных и возможных примесей, которые могут быть обнаружены с помощью описанных в данной фармакопейной статье испытаний (см. также общую фармакопейную статью Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения). Примеси обозначаются буквами латинского алфавита. Если буква отсутствует, это означает, что примесь, соответствующая этой букве, исключена из перечня примесей при разработке или пересмотре частной фармакопейной статьи.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

В частные фармакопейные статьи на вспомогательные вещества может быть включен раздел, описывающий функциональные характеристики. Характеристики, методики испытаний для их определения и допустимые нормы отклонения, описанные в данном разделе, не являются обязательными требованиями. Тем не менее, они могут быть важны при использовании вспомогательных веществ и приводятся для информации (см. также [1.1](#). Общие положения).

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Некоторые частные фармакопейные статьи требуют использования стандартных образцов, к которым относятся стандартные образцы химических веществ, растительные стандартные образцы, стандартные образцы биологических препаратов, стандартные спектры (см. также общую фармакопейную статью Стандартные образцы).

В качестве стандартных образцов Фармакопеи Союза принимаются стандартные образцы фармакопей государств - членов Союза и основных фармакопей, с которыми гармонизирована Фармакопея Союза.

105000000-2019

1.5. Сокращения и обозначения

A	Поглощение (оптическая плотность)
$A_{1\text{ см}}^{1\%}$	Удельный показатель поглощения
A_r	Относительная атомная масса
$[\alpha]_D^{20}$	Удельное оптическое вращение
BRP	Стандартный образец биологического препарата
CRS	Стандартный образец химического вещества
d_{20}^{20}	Относительная плотность
л	Длина волны
HRS	Растительный стандартный образец
M	Молярная концентрация
ME	Международная единица биологической активности
M_r	Относительная молекулярная масса
n_D^{20}	Показатель преломления
Ph. Eur. U.	Единица Европейской фармакопеи
ppb	Миллиардная доля или часть на миллиард (микрограмм на килограмм)
ppm	Миллионная доля или часть на миллион (миллиграмм на килограмм)
P	Вещество или раствор, указанные в разделе Реактивы
R_F	Коэффициент замедления (общая фармакопейная статья 2.1.2.36)
R_{st}	Используемое в хроматографии отношение расстояния, пройденного веществом, к расстоянию, пройденному стандартным образцом
PO	Вещество, используемое в качестве первичного стандартного образца в объемном анализе (фармакопейная статья 2.2.2.1)
$T_{кип}$	Температура кипения
$T_{пл}$	Температура плавления

СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В СТАТЬЯХ НА ИММУНОГЛОБУЛИНЫ, СЫВОРОТКИ И ВАКЦИНЫ

KOE LD ₅₀	Колониеобразующие единицы Статистически определенное количество субстанции, которое при указанном пути введения, способно вызвать гибель 50% испытуемых животных в течение определенного периода времени
MLD	Минимальная летальная доза

Доза L+/10	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 0,1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания вызывает гибель испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза L+	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания вызывает гибель испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Ir/100	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 0,01 МЕ антитоксина при внутривенном введении в условиях испытания вызывает характерные реакции в месте введения у испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Lp/10	Наименьшее количество токсина, которое в смеси с 0,1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания вызывает паралич у испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Lo/10	Наибольшее количество токсина, которое в смеси с 0,1 МЕ антитоксина при указанном пути введения в условиях испытания не вызывает токсической реакции у испытуемых животных в течение определенного периода времени
Доза Lf	Количество токсина или анатоксина, способное связать 1 МЕ антитоксина за кратчайшее время
CCID ₅₀	Статистически определенное количество вирусных частиц, способное при внесении в клеточную культуру инфицировать 50% клеток, в которые было внесено
EID ₅₀	Статистически определенное количество вирусных частиц, способное при внесении в куриные эмбрионы инфицировать 50% эмбрионов, в которые было внесено
ID ₅₀	Статистически определенное количество вирусных частиц, способное при введении в организм животных инфицировать 50% особей, которым было введено
PD ₅₀	Статистически определенная доза вакцины, способная в условиях испытания защитить 50% животных от инфицирующей дозы микроорганизмов или токсинов, в отношении которых данная вакцина активна
ED ₅₀	Статистически определенная доза вакцины, способная в условиях испытания индуцировать выработку специфических антител к соответствующим антигенам вакцины у 50% животных
PFU	Оспинообразующие единицы или бляшкообразующие единицы
SPF	Свободный от специфической патогенной микрофлоры

КОЛЛЕКЦИИ И ДЕПОЗИТАРИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

ATCC	Американская коллекция типовых культур AmericanTypeCultureCollection 10801 University Boulevard
------	---

Manassas, Virginia 20110 - 2209, USA

- C. I. P. Коллекция Пастеровского института (штаммы бактерий)
Collection de Bactéries de l'Institut Pasteur,
B. P. 52, 25 rue du Docteur Roux,
75724 Paris Cedex 15, France
- IMI Международный институт микологии
International Mycological Institute
Bakeham Lane Surrey
TW20 9TY, Great Britain
- I. P. Национальная коллекция культур микроорганизмов
Collection Nationale de Culture de Microorganismes (C. N. C. M.)
Institut Pasteur
25, rue du Docteur-Roux
75724 Paris Cedex 15, France
- NCIMB Национальная коллекция промышленных и морских бактерий
National Collection of Industrial and Marine Bacteria Ltd
23 St Machar Drive
Aberdeen AB2 1 RY, Great Britain
- NCPF Национальная коллекция патогенных грибов
National Collection of Pathogenic Fungi
London School of Hygiene and Tropical Medicine
Keppel Street
London WC1E 7HT, Great Britain
- NCTC Национальная коллекция типовых культур
National Collection of Type Cultures Central Public Health Laboratory, Colindale
Avenue London NW9 5HT, Great Britain
- NCYC Национальная коллекция дрожжей
National Collection of Yeast Cultures
AFRC Food Research Institute
Colney Lane
Norwich NR4 7UA, Great Britain
- NITE Центр биологических ресурсов
Департамент биотехнологии
Национальный институт технологии и экспертизы
Biological Resource Center
Department of Biotechnology
National Institute of Technology and Evaluation
2-5-8 Kazusakamatari, Kisarazu-shi, Chiba, 292-0818, Japan
- S. S. I. Государственный институт сывороток
StatensSerumInstitut
80 Amager Boulevard, Copenhagen, Denmark

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

- СКВБ Специализированная коллекция вирусов и бактерий, патогенных для

человека: ГУ "Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии" Министерства здравоохранения Республики Беларусь

БИМ Белорусская коллекция непатогенных микроорганизмов:
ГНУ "Институт микробиологии" Национальной академии наук Республики Беларусь

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

КВООИ Коллекция возбудителей особо опасных инфекций:
РГП на ПХВ "Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева" Министерства здравоохранения Республики Казахстан;
РГП на ПХВ "Национальный референтный центр по ветеринарии" Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан

КПМ Коллекция промышленных микроорганизмов:
РГП на ПХВ "Национальный центр биотехнологии" Министерства образования и науки Республики Казахстан.

ДВООИ Депозитарий возбудителей особо опасных инфекций:
РГП на ПХВ "Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева" Министерства здравоохранения Республики Казахстан;
РГП на ПХВ "Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности" Министерства образования и науки Республики Казахстан;
РГП на ПХВ "Национальный референтный центр по ветеринарии" Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ГКПМ Государственная коллекция патогенных микроорганизмов:
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НЦЭСМП");
Российский научно-исследовательский противочумный институт "Микроб" ("Микроб").

ВКПМ Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов:
Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов.

ВКНПМ Всероссийская коллекция непатогенных микроорганизмов:
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН;
Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии (ГНЦ ПМБ).

РКПГ Российская коллекция патогенных грибов:
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

ГКМОБЖ Государственная коллекция микроорганизмов, вызывающих опасные, особо опасные, в том числе зооантропонозные и не встречающиеся на

	территории страны болезни животных: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии" (ФГБНУ "ФИЦВиМ")
ВКПивШМ	Всероссийская коллекция патогенных и вакцинных штаммов микроорганизмов-возбудителей инфекционных болезней животных: ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко.
КНПМСН	Коллекция непатогенных микроорганизмов сельскохозяйственного назначения: Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии (ВНИИСХМ).
ВГКШМВЖ	Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов" (ФГБУ "ВГНКИ").
ГКВ	Государственная коллекция вирусов: Подразделение Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Национальный музей культур бруцелл; Коллекция культур бактерий родов Legionella и Listeria; Международная коллекция эталонных штаммов патогенных и сапрофитных лептоспир; Коллекция микоплазм; Коллекция бактерий рода Borrelia; Коллекция культур Francisellatularensis; Всероссийский музей риккетсиозных культур: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НИЦЭМ").
КЦ	Коллекционный центр: Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт (ВолгНИПЧИ).
МЖК	Музей живых культур (рабочая коллекция бактерий I - IV групп патогенности - вибрионов и иерсиний разных видов): Ростовский научно-исследовательский противочумный институт.

106000000-2019

1.6. Единицы международной системы (СИ), используемые в Фармакопее СОЮЗА, и их соответствие другим единицам

МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА ЕДИНИЦ

Международная система единиц (СИ) включает три класса единиц: основные единицы, производные единицы и дополнительные единицы. Основные единицы и их определения приведены в таблице 1.6.-1.

Таблица 1.6.-1. - Основные единицы Международной системы единиц

Величина		Единица		Определение
Наименование	Обозначение	Наименование	Обозначение	
Длина	l	метр	м	Один метр представляет собой длину пути света в вакууме за 1/299 792 458 часть секунды
Масса	m	килограмм м	кг	Один килограмм равен массе международного прототипа килограмма
Время	t	секунда	с	Одна секунда представляет собой время, равное 9 192 631 770 периодов излучения, соответствующее переходу между двумя сверхтонкими уровнями основного состояния атома цезия-133
Сила электрического тока	I	ампер	A	Один ампер представляет собой силу постоянного тока, который, проходя в двух строго параллельных проводниках бесконечной длины и ничтожно малого поперечного сечения, расположенных в вакууме на расстоянии 1 метр, вызывает между этими проводниками силу взаимодействия, равную $2 \cdot 10^{-7}$ ньютон на каждый метр длины
Термодинамическая температура	T	кельвин	K	Один кельвин представляет собой 1/273,16 часть от термодинамической температуры тройной точки воды
Количество вещества	n	моль	моль	Один моль представляет собой количество вещества, содержащее столько структурных единиц (атомов, молекул, ионов, электронов и других частиц), сколько атомов содержится в 0,012 килограмм углерода-12
Сила света	I _v	канделла	кд	Одна кандела представляет собой интенсивность свечения монохроматического излучения частотой $540 \cdot 10^{12}$ герц и мощностью 1/683 ватт на одинстерадиан

Производные единицы могут быть образованы сочетанием основных единиц согласно алгебраическим соотношениям, связывающим соответствующие количества. Некоторые из таких производных единиц имеют свои названия и обозначения. Единицы СИ, используемые в Фармакопее Союза, приведены в таблице 1.6.-2.

Таблица 1.6.-2. - Единицы Международной системы единиц, используемые в Фармакопее Союза, и их соответствие другим единицам

Величина			Единица		Преобразование других единиц в единицы СИ	
Наименование	Обозначение	Наименование	Обозначение	Выражены в основных единицах СИ		Выражены в других единицах СИ
Волновое число	н	единица на метр	1/м	м ⁻¹		
Длина волны	л	микрометр	мкм	10 ⁻⁶ м		
		нанометр	нм	10 ⁻⁹ м		
Площадь	A, S	квадратный метр	м ²	м ²		
Объем	V	кубический метр	м ³	м ³	1 мл = 1 см ³ = 10 ⁻⁶ м ³	
Частота	н	герц	Гц	с ⁻¹		
Плотность	с	килограмм на кубический метр	кг/м ³	кг·м ⁻³	1 г/мл = 1 г/см ³ = 10 ³ кг·м ⁻³	
Скорость	н	метр в секунду	м/с	м·с ⁻¹		
Сила	F	ньютон	Н	м·кг·с ⁻²	1 дин = 1 г·см·с ⁻² = 10 ⁻⁵ Н 1 кгс = 9,80665 Н	
Давление	p	паскаль	Па	м ⁻¹ ·кг·с ⁻²	Н·м ⁻³	1 дин/см ² = 10 ⁻¹ Па = 10 ⁻¹ Н·м ⁻² 1 атм = 101 325 Па = 101,325 кПа 1 бар = 10 ⁵ Па = 0,1 МПа 1 мм рт. ст. = 133,322 387 Па 1 Торр = 133,322 368 Па 1 psi = 6,894 757 кПа

Таблица 1.6.-2. - (окончание)

Величина		Единица				Преобразование других единиц в единицы СИ
Наименование	Обозначение	Наименование	Обозначение	Выражение в основных единицах СИ	Выражение в других единицах СИ	
Динамическая вязкость	з	паскаль-секунда	Па·с	$\text{м}^{-1} \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-1}$	$\text{Н} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^{-2}$	1 П = 10^{-1} Па·с = 10^{-1} Н·с·м ⁻² 1 сП = 1 мПа·с
Кинематическая вязкость	н	квадратный метр на секунду	м ² /с	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	$\text{Па} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{кг}^{-1}$ $\text{Н} \cdot \text{м} \cdot \text{с} \cdot \text{кг}^{-1}$	1 Ст = $1 \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1} = 10^{-4} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$
Энергия	W	джоуль	Дж	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-2}$	Н·м	1 эрг = $1 \text{ см}^2 \cdot \text{г} \cdot \text{с}^{-2} =$ $= 1 \text{ дин} \cdot \text{см} = 10^{-7} \text{ Дж}$ 1 кал = 4,1868 Дж
Поток электромагнитного излучения	P	ватт	Вт	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3}$	$\text{Н} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-1}$ $\text{Дж} \cdot \text{с}^{-1}$	1 эрг/с = $1 \text{ дин} \cdot \text{см} \cdot \text{с}^{-1} =$ $= 10^{-7} \text{ Вт} = 10^{-7} \text{ Н} \cdot \text{м} \cdot \text{с}^{-1} =$ $= 10^{-7} \text{ Дж} \cdot \text{с}^{-1}$
Поглощенная доза ионизирующего излучения	D	грей	Гр	$\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-2}$	$\text{Дж} \cdot \text{кг}^{-1}$	1 рад = 10^{-2} Гр
Электрический потенциал,	U	вольт	В	$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-1}$	$\text{Вт} \cdot \text{А}^{-1}$	

электродв
ижащая
сила

Электриче
ское
сопротивл
ение

Количеств
о
электричес
тва

Радиоакти
вность
вещества

Молярная
концентра
ция

Массовая
концентра
ция

R

ом

Ом

$\text{м}^2 \cdot \text{кг} \cdot \text{с}^{-3} \cdot \text{А}^{-2}$

$\text{В} \cdot \text{А}^{-1}$

Q

кулон

Кл

$\text{А} \cdot \text{с}$

A

беккерель

Бк

с^{-1}

$1 \text{ Ки} = 37 \cdot 10^9 \text{ Бк} = 37 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$

c, C

моль на
кубический метр

моль
 $/\text{м}^3$

$\text{моль} \cdot \text{м}^{-3}$

$1 \text{ моль/л} = 1 \text{ М} =$
 $= 1 \text{ моль/дм}^3 = 10^3 \text{ моль} \cdot \text{м}^{-3}$

c

килограмм на
кубический метр

$\text{кг}/\text{м}^3$

$\text{кг} \cdot \text{м}^{-3}$

$1 \text{ г/л} = 1 \text{ г/дм}^3 = 1 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$

Некоторые важные и широко используемые единицы, не входящие в СИ, приведены в таблице 1.6.-3.

Таблица 1.6.-3. - Единицы, используемые наряду с единицами Международной системы единиц

Величина	Единица		Значение в единицах СИ
	Наименование	Обозначение	
Время	минута	мин	1 мин = 60 с
	час	ч	1 ч = 60 мин = 3600 с
	сутки	сут	1 сут = 24 ч = 86 400 с
Угол на плоскости	градус	°	$1^\circ = (\pi / 180)$ рад
Объем	литр	л	1 л = 1 дм ³ = 10 ⁻³ м ³
Масса	тонна	т	1 т = 10 ³ кг
Частота вращения	оборот в минуту	об/мин	1 об/мин = (1/60) с ⁻¹

Множители и приставки для образования десятичных кратных и дольных единиц приведены в таблице 1.6.-4.

Таблица 1.6.-4. - Множители и приставки для образования десятичных кратных и дольных единиц

Множитель	Приставка	Обозначение	Множитель	Приставка	Обозначение
10 ¹⁸	экса	Е	10 ⁻¹	деци	д
10 ¹⁵	пета	Р	10 ⁻²	санتي	с
10 ¹²	тера	Т	10 ⁻³	милли	м
10 ⁹	гига	Г	10 ⁻⁶	микро	мк
10 ⁶	мега	М	10 ⁻⁹	нано	н
10 ³	кило	к	10 ⁻¹²	пико	п
10 ²	гекто	г	10 ⁻¹⁵	фемто	ф
10 ¹	дека	да	10 ⁻¹⁸	атто	а

ПРИМЕЧАНИЯ

1. В Фармакопее Союза температуру выражают по шкале Цельсия (обозначение t). Температуру по Цельсию определяют по уравнению:

$$t = T - T_0,$$

где $T_0 = 273,15$ К. Температуру по шкале Цельсия выражают в градусах Цельсия (обозначение °С). Один градус Цельсия равен одному кельвину.

2. Практические выражения для концентраций, используемых в фармакопее, определены в общем [разделе 1](#). Общие сведения.

3. Радиан представляет собой угол на плоскости между двумя радиусами круга, отсекающими на окружности дугу, равную по длине радиусу.

4. В Фармакопее Союза условия центрифугирования определяют центробежным ускорением по отношению к ускорению свободного падения (g):

$$g = 9,80665 \text{ м} \cdot \text{с}^{-2}.$$

5. В Фармакопее Союза некоторые величины используют без указания единиц измерения, например, относительная плотность ([2.1.2.5](#)), поглощение ([2.1.2.24](#)), удельный показатель поглощения и показатель преломления ([2.1.2.6](#)).

6. Микрокатал представляет собой единицу ферментативной активности, которая при указанных условиях приводит к трансформации (например, к гидролизу) 1 микромоля субстрата в секунду.

2. ОБЩИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

2.1. МЕТОДЫ АНАЛИЗА

2.1.1. ОБОРУДОВАНИЕ

201010001-2019

2.1.1.1. Каплемеры

Термин "капли" обозначает капли, свободно вытекающие из стандартного каплемера (рисунок 2.1.1.1.-1). Стандартные каплемеры изготавливают из бесцветного стекла. Нижний конец имеет круглое отверстие, расположенное в плоскости, перпендикулярной оси.

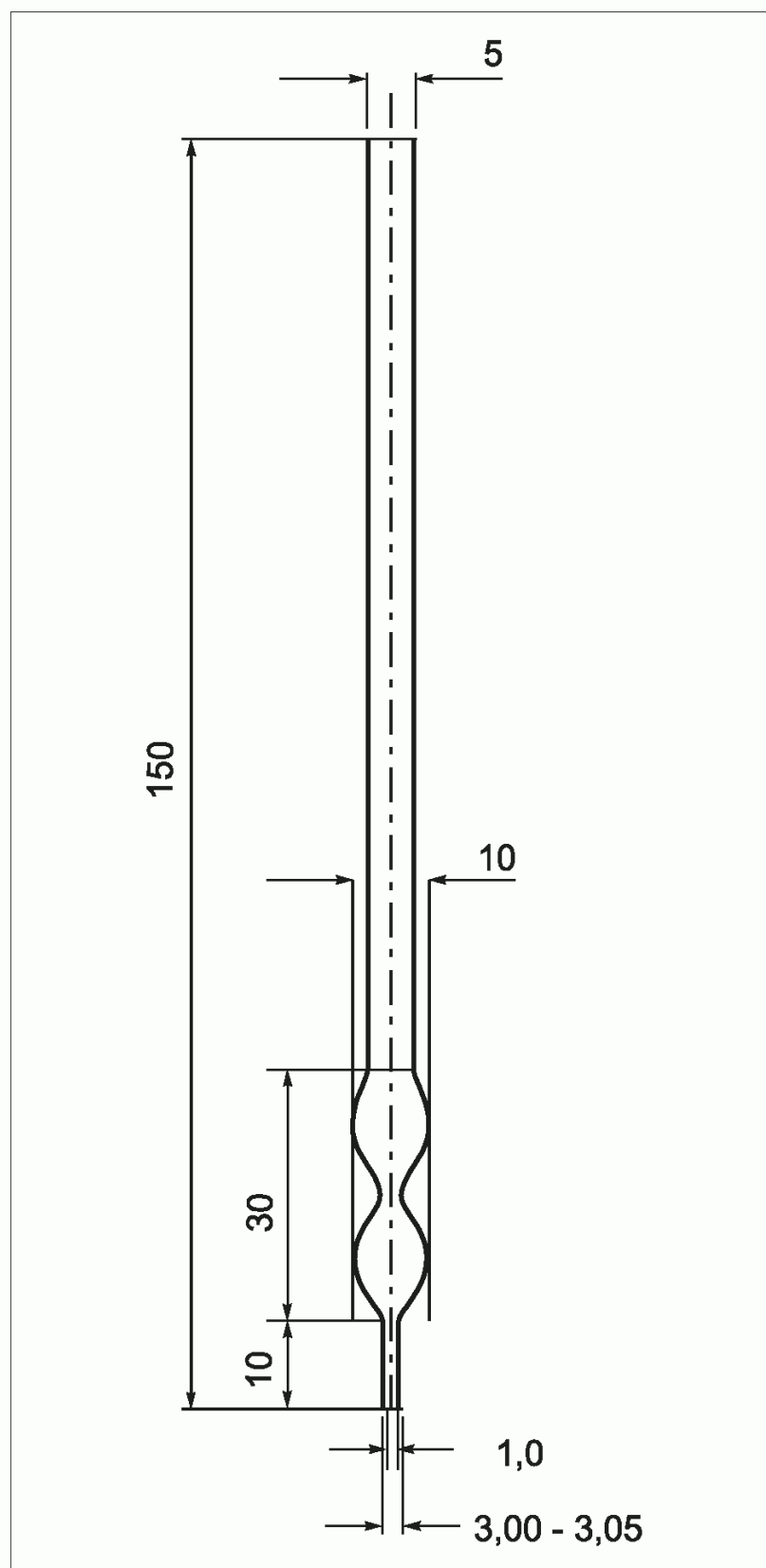


Рисунок 2.1.1.1.-1. - Стандартный каплемер. Размеры приведены в миллиметрах

Другие каплемеры могут быть использованы, если они отвечают требованиям следующего теста.

Двадцать капель воды Р при температуре 20 ± 1 °С, свободно вытекающих из каплемера

(пипетки), удерживаемого в вертикальном положении, со скоростью одна капля в секунду, должны иметь массу 1000 +/- 50 мг.

Каплемер перед использованием должен быть тщательно вымыт. Проводят три измерения для каждого каплемера. Ни один из результатов не должен отклоняться более чем на 5% от среднего значения трех измерений.

201010002-2019

2.1.1.2. Пористость стеклянных фильтров

Области применения фильтров (диаметр в микрометрах), пределы которых являются приблизительными:

- <= 2,5 - бактериальная фильтрация;

Таблица 2.1.1.2.-1. - Пористость стеклянных фильтров

Пористость фильтра <1>	Максимальный диаметр пор, мкм	Германия	Франция	Великобритания
1.6	менее 1,6	5f	-	-
-	1 - 2,5	5	-	5
4	1,6 - 4	-	-	-
-	4 - 6	-	5	-
10	4 - 10	4f	-	4
16	10 - 16	4	4	-
40	16 - 40	3	3	3
-	40 - 50	-	-	2
100	40 - 100	2	2	-
-	100 - 120	-	-	1
160	100 - 160	1	1	-
-	150 - 200	0	0	-
250	160 - 250	-	-	-
-	200 - 500	-	00	-

<1> Система, предложенная Международной Организацией по Стандартизации (ISO) и одобренная Европейской Фармакопеей (Ph. Eur.).

- 4 - 10 - ультратонкая фильтрация, отделение микроорганизмов большого диаметра;

- 10 - 40 - аналитическая фильтрация, очень тонкая фильтрация ртути, очень тонкое диспергирование газов;
- 40 - 100 - тонкая фильтрация, фильтрация ртути, тонкое диспергирование газов;
- 100 - 160 - фильтрация крупнозернистых материалов, диспергирование и промывка газов, использование в качестве подложки для других фильтрующих материалов;
- 160 - 500 - фильтрация очень крупнозернистых материалов, диспергирование и промывка газов.

201010003-2019

2.1.1.3. Лампы с ультрафиолетовым излучением для аналитических целей

В качестве источника ультрафиолетового излучения в кварцевых лампах используются пары ртути. Для устранения видимой части спектра, испускаемого лампой, может использоваться подходящий фильтр. Если Фармакопея предписывает использование ультрафиолетовой лампы 254 нм или 365 нм, используют прибор, состоящий из лампы, содержащей пары ртути и фильтра, дающего спектр излучения с максимальной интенсивностью около 254 нм или 365 нм. Используемая лампа должна позволять однозначно обнаруживать стандартное пятно натрия салицилата диаметром около 5 мм на пластинке со слоем силикагеля G P, причем пятно должно исследоваться в положении, перпендикулярном к излучению лампы.

Для этой цели используют 5 мкл раствора 0,4 г/л натрия салицилата P в 96% спирте P (спирт не должен флуоресцировать) для ламп с максимальным излучением 254 нм и 5 мкл раствора 2 г/л натрия салицилата P в 96% спирте P для ламп с максимальным излучением при 365 нм. Расстояние между лампой и хроматографической пластинкой, указанное в частной фармакопейной статье, не должно превышать расстояния при проведении вышеуказанного испытания.

201010004-2019

2.1.1.4. Сита

Сита с квадратными отверстиями производят из соответствующих материалов. Для неаналитических процедур могут быть использованы сита с круглыми отверстиями, диаметр которых в 1,25 раза превышает размер стороны квадратного отверстия сита соответствующего номера. Не должно быть взаимодействия между материалом, из которого изготовлено сито, и веществом, которое просеивают. Степень измельчения в частной фармакопейной статье указывают, используя номер сита, соответствующий номинальному размеру стороны отверстия в микрометрах, который приводится в скобках после названия вещества (таблица 2.1.1.4.-1).

Таблица 2.1.1.4.-1. - Характеристика сит

Номер сита (номиналь- ный размер отверстия, мкм)	Допуск для отверстия, мкм			Диаметр проволоки, мкм		
	Максималь- ный допуск для отверстия	Допуск для среднего значения размера отверстия	Промежуто- чный допуск	Рекомендова- нный номиналь- ный диаметр	Допустимый предел	
	+X	+/- Y	+Z	d	d _{max}	d _{min}

11 200	770	350	560	2500	2900	2100
8000	600	250	430	2000	2300	1700
5600	470	180	320	1600	1900	1300
4000	370	130	250	1400	1700	1200
2800	290	90	190	1120	1300	950
2000	230	70	150	900	1040	770
1400	180	50	110	710	820	600
1000	140	30	90	560	640	480
710	112	25	69	450	520	380
500	89	18	54	315	360	270
355	72	13	43	224	260	190
250	58	9,9	34	160	190	130
180	47	7,6	27	125	150	106
125	38	5,8	22	90	104	77
90	32	4,6	18	63	72	54
63	26	3,7	15	45	52	38
45	22	3,1	13	32	37	27
38	-	-	-	30	35	24

Максимальный допуск для размера отверстия (+X): не должно быть отверстий, размер которых превышает номинальный размер более чем на величину X:

$$X = \frac{2(\omega^{0,75})}{3} + 4(\omega^{0,25}),$$

где: ω - номинальный размер отверстия.

Допуск для среднего значения размера отверстия (+/- Y): средний размер отверстия не должен отклоняться от номинального размера более чем на величину +/- Y:

$$Y = \frac{\omega^{0,98}}{27} + 1,6.$$

Промежуточный допуск (+Z): не более 6% общего числа отверстий могут иметь размеры между "номинальный +X" и "номинальный +Z":

$$Z = \frac{X + Y}{2}.$$

Диаметр проволоки, применяемой для плетения металлической проволочной ткани, вставленной в рамку, представлен в [таблице 2.1.1.4.-1](#). Номинальные размеры диаметра проволоки могут отклоняться от указанных значений d в пределах d_{\max} и d_{\min} . Пределы установлены в допустимом диапазоне $\pm 15\%$ от рекомендуемых номинальных размеров. Диаметр проволоки по всему ситу должен быть одинаковым.

201010005-2019

2.1.1.5. Пробирки для сравнительных испытаний

Пробирки, используемые для сравнительных испытаний, - это специально подобранные пробирки из бесцветного стекла с одинаковым внутренним диаметром и прозрачным плоским дном.

Слой жидкости исследуют сверху вниз вдоль вертикальной оси пробирки на белом или, при необходимости, на черном фоне. Испытание проводят при рассеянном свете.

Принято использовать пробирки с внутренним диаметром 16 мм. Пробирки с большим внутренним диаметром могут быть использованы вместо вышеупомянутых при условии увеличения объема испытываемой жидкости настолько, чтобы высота жидкости в пробирках была не ниже, чем при аналогичном испытании с использованием жидкости в пробирках с внутренним диаметром 16 мм.

201010006-2019

2.1.1.6. Индикаторные трубки

Индикаторные трубки - герметичные цилиндрические трубки, состоящие из инертного прозрачного материала и сконструированные с учетом возможности пропускания через них газа. Они содержат реагент, подходящий для визуализации обнаруживаемого вещества, адсорбированный на инертном носителе и, при необходимости, дополнительные верхние слои и/или адсорбирующие фильтры для удаления веществ, которые могут взаимодействовать с обнаруживаемым веществом. Слой индикатора содержит либо один реагент, позволяющий обнаружить определенное вещество, либо несколько реагентов для обнаружения нескольких веществ (однослойные и многослойные трубки).

Испытания проводят путем пропускания требуемого объема газа через индикаторную трубку. Длина окрашенного слоя или интенсивность изменения цвета на градуировочной шкале является функцией и мерой массовой концентрации определяемого компонента.

Проверка индикаторных трубок проводится в соответствии с инструкциями изготовителя.

Подготовка к измерению. Проводится согласно инструкциям изготовителя или следующим образом.

Устройство для подачи газа подсоединяют к регулятору давления с игольчатым клапаном. Соединяют гибкий шланг трубки с Т-образным участком клапана и продувают систему (рисунки 2.1.1.6.-1). Присоединяют открытый конец индикаторной трубки к короткому концу шланга и регулируют насосом объем анализируемого газа, проходящего через трубку. Записывают значения, соответствующие длине окрашенного слоя или интенсивности цвета на градуировочной шкале. При отрицательном результате анализа индикаторная трубка должна быть проверена с помощью калибровочного газа, содержащего соответствующую примесь.

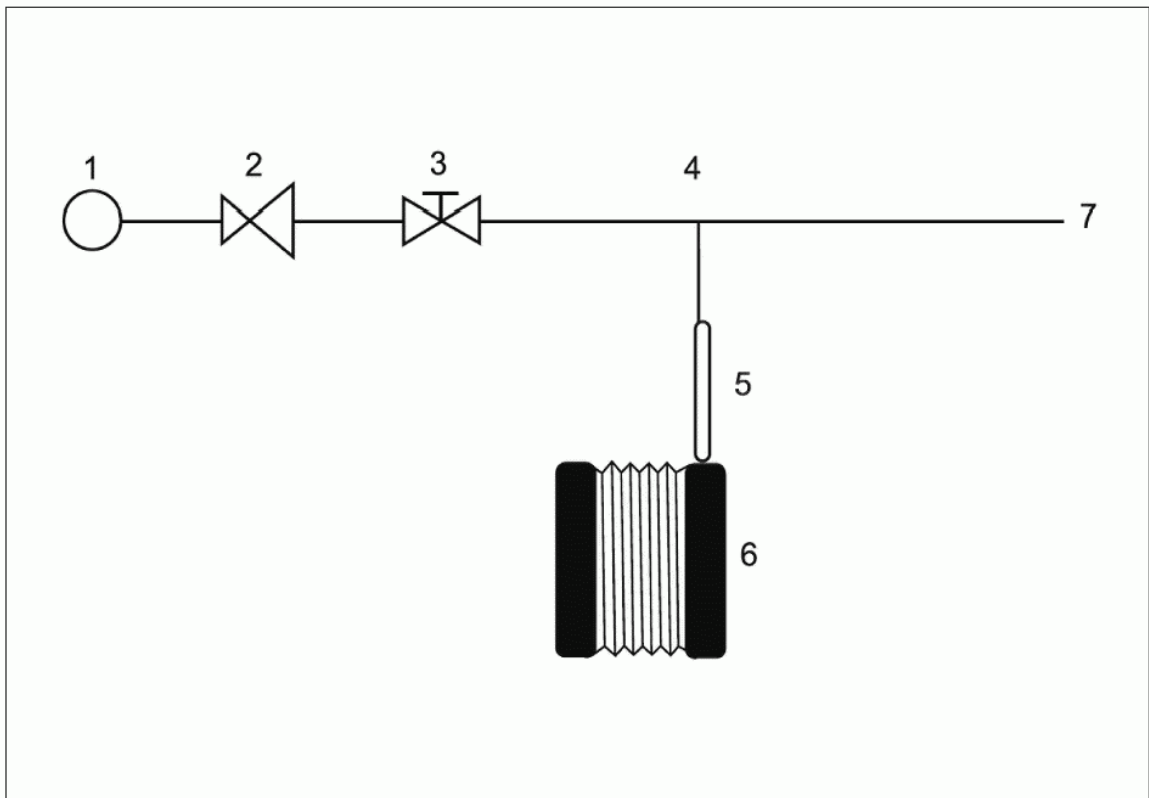


Рисунок 2.1.1.6.-1. - Прибор для индикаторных трубок. 1. Подача газа; 2. Регулятор давления; 3. Игольчатый клапан; 4. Т-образный участок; 5. Индикаторная трубка; 6. Насос для индикаторной трубки; 7. Открытый конец для выхода газа в атмосферу.

Ввиду широкого использования разнообразных компрессорных масел необходимо проверить реакцию трубки для масел на используемое масло. Информация о реакционной способности для различных масел приводится в сопроводительном листке, прилагаемом к трубке. Если используемое масло не указано в сопроводительном листке, изготовитель трубки должен проверить реакционную способность и, при необходимости, обеспечить прибор специальной трубкой для данного масла.

Индикаторная трубка для углерода диоксида. Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для индикаторов: гидразина и кристаллического фиолетового. Минимальная определяемая концентрация - 100 ppm с относительным стандартным отклонением +/- 15%.

Индикаторная трубка для серы диоксида. Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для индикаторов: йода и крахмала. Минимальная определяемая концентрация - 0,5 ppm с относительным стандартным отклонением +/- 15%.

Индикаторная трубка для масел. Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для индикатора - серной кислоты. Минимальная определяемая концентрация - 0,1 мг/м³ с относительным стандартным отклонением +/- 30%.

Индикаторная трубка для азота монооксида и азота диоксида. Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для окисляющего слоя (соль Cr (VI)) и индикатора - дифенил-бензидина. Минимальная определяемая концентрация - 0,5 ppm с относительным стандартным отклонением +/- 15%.

Индикаторная трубка для углерода монооксида. Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для индикаторов: йода (V) оксида, селена диоксида и серной кислоты дымящей. Минимальная определяемая концентрация - 5 ppm или менее с относительным стандартным отклонением +/- 15%.

Индикаторная трубка для сероводорода. Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для индикатора - соли свинца. Минимальная определяемая концентрация - 1 ppm или менее с относительным стандартным отклонением +/- 10%.

Индикаторная трубка для паров воды. Герметичная стеклянная трубка, содержащая адсорбирующие фильтры и подходящие носители для индикатора - магния перхлората. Минимальная определяемая концентрация - 67 ppm или менее с относительным стандартным отклонением +/- 20%.

2.1.2. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

201020001-2019

2.1.2.1. Прозрачность и степень опалесценции жидкостей

ВИЗУАЛЬНЫЙ МЕТОД

Для определения прозрачности и степени мутности жидкостей используют одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного и нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм; слой испытуемой жидкости высотой 40 мм. Жидкость сравнивают со свежеприготовленной суспензией сравнения (высота слоя 40 мм) при рассеянном дневном освещении через 5 мин после приготовления суспензии сравнения, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне. Рассеянный свет должен быть таким, чтобы суспензия сравнения I легко отличалась от воды P., а суспензия сравнения II легко отличалась от суспензии сравнения I.

Прозрачными считаются жидкости, которые по прозрачности не отличаются от воды P, или растворителя, который используют при приготовлении раствора в описанных выше условиях, или которые не превышают по интенсивности мутность суспензии сравнения I.

Раствор гидразина сульфата. 1,0 г гидразина сульфата P растворяют в воде P и доводят водой P до объема 100,0 мл. Раствор выдерживают в течение 4 - 6 ч.

Раствор гексаметилентетрамина. 2,5 г гексаметилентетрамина P растворяют в 25,0 мл воды P в колбе с притертой пробкой вместимостью 100 мл.

Первичная опалесцирующая суспензия (суспензия формамина). 25,0 мл раствора гидразина сульфата прибавляют к приготовленному раствору гексаметилентетрамина, перемешивают и выдерживают в течение 24 ч. Суспензия стабильна в течение 2 месяцев при хранении в стеклянной посуде, которая не имеет дефектов поверхности. Частицы суспензии могут прилипнуть к стеклу, поэтому перед применением суспензию тщательно взбалтывают.

Стандарт опалесценции. 15,0 мл первичной опалесцирующей суспензии доводят водой P до объема 1000,0 мл. Срок годности стандарта опалесценции составляет не более 24 ч.

Суспензии сравнения. Приготовление суспензий сравнения проводят в соответствии с таблицей 2.1.2.1.-1. Стандарт опалесценции и воду P смешивают и встряхивают непосредственно перед применением.

Таблица 2.1.2.1.-1. - Приготовление суспензий сравнения

	I	II	III	IV
Стандарт опалесценции, мл	5,0	10,0	30,0	50,0
Вода Р, мл	95,0	90,0	70,0	50,0

Стандарт мутности. Суспензия формазина, приготовленная смешиванием равных объемов раствора гидразина сульфата и раствора гексаметилентетрамина, является первичной суспензией сравнения с 4000 NTU (Nephelometric Turbidity Units - нефелометрические единицы мутности). Суспензии сравнения I, II, III и IV имеют значения 3 NTU, 6 NTU, 18 NTU и 30 NTU соответственно. Стабилизированные суспензии формазина, пригодные для приготовления стабильных разведенных стандартов мутности, являются коммерчески доступными и могут быть использованы в случае, если выдерживают сравнение со стандартами, приготовленными как указано выше.

Формазин обладает рядом характеристик, обуславливающих его широкое использование в качестве стандарта для определения мутности. Он может быть воспроизводимо приготовлен из предварительно проанализированных реактивов. Физические характеристики позволяют использовать его в качестве стандарта для калибровки светорассеяния. Полимер формазин состоит из цепей различной длины, которые принимают случайные конфигурации. Это приводит к получению частиц с широким спектром форм и размеров, аналитически соответствующих частицам с другими возможными размерами и формами, находящимся в испытуемых образцах. Благодаря трассируемости, воспроизводимости и светорассеивающим свойствам формазина инструментальные калибровочные алгоритмы и критерии выполнения основаны на этом стандарте.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

ВВЕДЕНИЕ

Степень мутности раствора может быть определена с помощью инструментального измерения поглощения или рассеяния света за счет субмикроскопических неоднородностей оптической плотности опалесцирующих растворов и суспензий. На практике используются 2 метода: нефелометрия и турбидиметрия. Для измерения мутности окрашенных испытуемых образцов используют методы относительной турбидиметрии и нефелометрии, основанные на соотношении выбранных сигналов.

Эффект рассеяния света суспендированными частицами может быть измерен с помощью либо проходящего света (турбидиметрия), либо рассеянного света (нефелометрия). Относительная турбидиметрия сочетает принципы и нефелометрии, и турбидиметрии. Турбидиметрия и нефелометрия могут использоваться в случае со слегка опалесцирующими суспензиями. Должны использоваться только суспензии сравнения, приготовленные при четко определенных условиях. Для количественных определений необходимым является построение калибровочного графика, так как зависимость между оптическими свойствами суспензий и концентрации диспергированной фазы является в лучшем случае полуэмпирической.

Определение опалесценции окрашенных жидкостей проводят методом относительной турбидиметрии или нефелометрии, основанной на соотношении выбранных сигналов, так как окрашивание оказывает негативное воздействие, ослабляя как падающий, так и рассеянный свет, и уменьшает значение мутности. Эффект настолько велик, что даже в случае умеренно окрашенных образцов обычные нефелометры не могут быть использованы.

Инструментальная оценка прозрачности и опалесценции является более селективным методом, который не зависит от остроты зрения аналитика. Числовые результаты более наглядны для мониторинга качества и контроля процесса, особенно в проверке стабильности при хранении. Например, предварительные числовые данные по стабильности могут быть использованы для определения возможности того, что данная партия лекарственного препарата или фармацевтической субстанции превысит предельное значение для срока годности до окончания срока хранения.

НЕФЕЛОМЕТРИЯ

При просматривании суспензии под определенным углом к направлению падающего света система кажется мутной вследствие отражения света от частичек суспензии (эффект Тиндаля). Определенная часть светового луча, попадающего в мутную жидкость, проходит через нее, другая часть поглощается, а оставшаяся часть рассеивается суспендированными частицами. Если измерение проводят под углом 90° к падающему лучу света, рассеянный суспендированными частицами свет может быть использован для определения их концентрации, при условии, что количество и размер частиц, влияющих на рассеяние, остается постоянным. Суспензия сравнения должна иметь постоянную степень мутности, а испытуемый образец и суспензии сравнения должны быть приготовлены в идентичных условиях. Эффект Тиндаля зависит и от числа частиц, и от их размеров. Нефелометрические данные более достоверны при низкой мутности суспензий, когда наблюдается линейная зависимость между значением нефелометрической единицы мутности (NTU) и относительным сигналом детектора. При возрастании степени мутности падающий свет попадает не на все частицы, а рассеянное излучение других частиц поглощается на пути к детектору. Максимальное нефелометрическое значение, при котором может быть проведено достоверное измерение, находится в диапазоне 1750 - 2000 NTU. Для подтверждения линейности необходимо построение калибровочного графика как минимум по четырем концентрациям.

ТУРБИДИМЕТРИЯ

Мутность - это оптическое свойство, возникающее при взаимодействии между светом и суспендированными в жидкости частицами. Это определение оптического свойства, обуславливающего то, что падающий свет в большей степени рассеивается или поглощается, чем проходит через испытуемый образец по прямой. Количество твердых частиц в суспензии может быть определено с помощью измерения интенсивности прошедшего света. Линейная зависимость между мутностью и концентрацией наблюдается в случае однородности и гомогенности размера частиц в суспензии. Это справедливо только для очень разведенных суспензий, содержащих маленькие частицы. Для подтверждения линейности необходимо построение калибровочного графика как минимум по четырем концентрациям.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ТУРБИДИМЕТРИЯ

В относительной турбидиметрии находят отношение интенсивности прошедшего света к интенсивности рассеянного света под углом 90° . Проведение такого испытания компенсирует влияние окрашивания испытуемого образца. Этого эффекта можно добиться также за счет использования в качестве источника света инфракрасного светоиспускающего диода при длине волны 860 нм. Фотодиодные детекторы прибора получают и измеряют интенсивность рассеянного света под углом 90° , а также интенсивность рассеяния в прямом направлении (отраженный свет) перед испытуемым образцом и интенсивность света, прошедшего непосредственно через испытуемый образец. Измеренные результаты в единицах NTU (отношение) рассчитываются как отношение интенсивности рассеянного света под углом 90° к сумме интенсивности рассеяния в прямом направлении и интенсивности прошедшего света. В относительной турбидиметрии влияние постороннего света становится незначительным. Нефелометры используют для измерения степени мутности бесцветных жидкостей.

Определение степени мутности суспензий сравнения I - IV с помощью относительной турбидиметрии показало, что зависимость между концентрациями и измеренными значениями NTU является линейной (см. таблицу 2.1.2.1.-2). Суспензии сравнения I - IV могут быть использованы для калибровки прибора.

Таблица 2.1.2.1.-2. - Значения опалесценции для различных суспензий формазина

Суспензия формазина	Значение опалесценции (NTU)
Суспензия сравнения I	3
Суспензия сравнения II	6
Суспензия сравнения III	18
Суспензия сравнения IV	30
Стандарт опалесценции	60
Первичная опалесцирующая суспензия	4000

ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПАЛЕСЦЕНЦИИ

Требования, приведенные в частных фармакопейных статьях, указаны в терминах для визуального определения степени мутности в сравнении с конкретной суспензией сравнения. Для подтверждения соответствия требованиям, приведенным в частных фармакопейных статьях, могут быть использованы также инструментальные методы определения степени мутности при условии, что прибор соответствует требованиям, указанным ниже, и если проведена калибровка с использованием суспензий сравнения I - IV и воды Р или используемого растворителя.

Прибор. В качестве источников света в приборах для относительной турбидиметрии или нефелометрах, использующих соотношение выбранных сигналов, используют вольфрамовую лампу со спектральной чувствительностью около 550 нм, работающую при температуре 2700 К, или инфракрасный светоиспускающий диод, имеющий максимум испускания при 860 нм со спектральной полосой пропускания 60 нм. Могут использоваться и другие подходящие источники света. В качестве детекторов, записывающих изменения в рассеянии или пропускании света испытуемым образцом, обычно используют кремниевые фотодиоды и фотоумножители. Рассеянный свет под углом $(90 \pm 2,5)^\circ$ регистрируется первичным детектором. Остальные детекторы регистрируют интенсивность рассеяния в прямом и в обратном направлениях, а также интенсивность проходящего света. Используемые приборы калибруют с использованием стандартов с известной степенью мутности; кроме этого, приборы должны быть способны к автоматическому определению степени мутности. Результаты испытания, выраженные в NTU, считываются непосредственно с дисплея прибора и сравниваются со спецификацией, приведенной в частной фармакопейной статье.

Прибор считают пригодным, если он соответствует следующим техническим условиям.

- Единицы измерения: NTU. NTU основана на мутности первичного стандартного образца формазина. Также могут использоваться FTU (Formazin Turbidity Units - единицы мутности по формазину) или FNU (Formazin Nephelometry Units - формазинные нефелометрические единицы), которые эквивалентны NTU при низких значениях (до 40 NTU). Эти единицы используются во всех трех инструментальных методах (нефелометрия, турбидиметрия и относительная турбидиметрия).

- Диапазон измерений: от 0,01 NTU до 1100 NTU.

- Разрешение: 0,01 NTU в диапазоне (0 - 10) NTU; 0,1 NTU в диапазоне (10 - 100) NTU; 1 NTU в диапазоне более 100 NTU. Прибор калибруют и контролируют с использованием суспензий сравнения формазина.

- Точность: в диапазоне (0 - 10) NTU: +/- (2% от показания прибора +0,01) NTU; в диапазоне (10 - 1000) NTU: +/- 5%.

- Повторяемость: в диапазоне 1 - 10 NTU: +/- 0,01 NTU; в диапазоне (10 - 1000) NTU: +/- 2% от измеренного значения.

- Калибровка: используют 4 суспензии сравнения формазина в интересующем диапазоне. Могут быть использованы суспензии сравнения, описанные выше, или подходящие стандартные образцы, откалиброванные по первичным суспензиям сравнения.

- Посторонний свет: посторонний свет является существенным источником ошибок при низких значениях турбидиметрических измерений; посторонний свет попадает на оптическую систему детектора, но приходит не от испытуемого образца; менее 0,15 NTU в диапазоне (0 - 10) NTU, менее 0,5 NTU в диапазоне (10 - 1000) NTU.

Приборы, отвечающие требованиям, указанным выше, и поверенные с использованием суспензий сравнения, описанных в разделе "Визуальный метод", могут быть использованы для подтверждения соответствия требованиям частной фармакопейной статьи вместо визуального определения.

Могут быть использованы приборы с характеристиками (диапазоном измерения, разрешением, точностью, повторяемостью), отличными от указанных выше, при условии, что они полностью валидированы и подходят для предполагаемого использования. Для отдельных испытуемых фармацевтических субстанций/лекарственных препаратов для подтверждения возможности использования также должна быть валидирована методика испытания. Прибор и методология не должны противоречить свойствам испытуемого образца.

201020002-2019

2.1.2.2. Окраска и интенсивность окраски жидкостей

Определение степени окрашивания жидкостей и растворов в ряду коричневый - желтый - красный проводят визуально путем сравнения с соответствующими растворами сравнения одним из двух описанных ниже методов, как указано в частной фармакопейной статье.

Использование инструментальных фармакопейных методов для определения окраски и интенсивности окраски жидкостей допускается при наличии соответствующей валидации.

Раствор считается бесцветным, если он выдерживает сравнение с водой Р или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем раствор сравнения В₉.

МЕТОД I

2,0 мл испытуемой жидкости сравнивают с 2,0 мл воды Р, растворителя или раствора сравнения (см. таблицы растворов сравнения), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внешним диаметром 12 мм. Сравнение окраски проводят при дневном освещении в рассеянном отраженном свете, просматривая объекты горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на белом матовом фоне.

МЕТОД II

Испытуемую жидкость высотой слоя 40 мм сравнивают со слоем 40 мм воды Р, растворителя

или раствора сравнения (см. таблицы растворов сравнения), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сравнение окраски проводят при дневном освещении в рассеянном отраженном свете, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на белом фоне.

РЕАКТИВЫ

ПЕРВИЧНЫЕ РАСТВОРЫ

Желтый раствор. 46 г железа (III) хлорида Р растворяют в 900 мл смеси хлороводородная кислота Р - вода Р (25:975, об/об) и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Определяют концентрацию полученного раствора и разводят раствор этим же растворителем таким образом, чтобы содержание $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл равнялось 45,0 мг.

Раствор хранят в защищенном от света месте.

Определение концентрации. 10,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 15 мл воды Р, 5 мл хлороводородной кислоты Р и 4 г калия йодида Р, колбу закрывают и выдерживают в течение 15 мин в темном месте. Прибавляют 100 мл воды Р и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, прибавляя в конце титрования в качестве индикатора 0,5 мл крахмала раствора.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Красный раствор. 60 г кобальта хлорида Р растворяют в 900 мл смеси хлороводородная кислота Р - вода Р (25:975, об/об) и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Определяют концентрацию полученного раствора и разводят раствор этим же растворителем таким образом, чтобы содержание $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл равнялось 59,5 мг.

Определение концентрации. 5,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл раствора водорода пероксида разбавленного Р и 10 мл раствора 300 г/л натрия гидроксида Р, осторожно кипятят в течение 10 минут, охлаждают и прибавляют 60 мл серной кислоты разбавленной Р и 2 г калия йодида Р. Колбу закрывают и осторожно встряхивают до полного растворения осадка. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, прибавляя в конце титрования в качестве индикатора 0,5 мл крахмала раствора Р и титруют до появления бледно-розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 23,79 мг $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Синий раствор. 63 г Меди (II) сульфата пентагидрата Р растворяют в 900 мл смеси хлороводородная кислота Р - вода Р (25:975, об/об) и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Определяют концентрацию полученного раствора и разводят раствор этим же растворителем таким образом, чтобы содержание $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл равнялось 62,4 мг.

Определение концентрации. 10,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды Р, 12 мл уксусной кислоты разбавленной Р и 3 г калия йодида Р. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, прибавляя в конце титрования в качестве индикатора 0,5 мл крахмала раствора Р и титруют до появления бледно-коричневого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,97 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

СТАНДАРТНЫЕ РАСТВОРЫ

Пять стандартных растворов готовят с использованием трех первичных растворов, как

указано в таблице 2.1.2.2.-1.

Таблица 2.1.2.2.-1.

Стандартный раствор	Объем, мл			
	Желтый раствор	Красный раствор	Синий раствор	Хлороводородная кислота (10 г/л)
В (коричневый)	3,0	3,0	2,4	1,6
ВУ (коричневато-желтый)	2,4	1,0	0,4	6,2
У (желтый)	2,4	0,6	0,0	7,0
ГУ (зеленовато-желтый)	9,6	0,2	0,2	0,0
Р (красный)	1,0	2,0	0,0	7,0

Стандартные растворы

Растворы сравнения для [методов I и II](#).

Растворы сравнения готовят с использованием пяти стандартных растворов, как указано в таблицах 2.1.2.2.-2 - [2.1.2.2.-6](#).

Таблица 2.1.2.2.-2. - Растворы сравнения В

Раствор сравнения	Объем, мл	
	Стандартный раствор В	Хлороводородная кислота (10 г/л HCl)
В ₁	75,0	25,0
В ₂	50,0	50,0
В ₃	37,5	62,5
В ₄	25,0	75,0
В ₅	12,5	87,5
В ₆	5,0	95,0
В ₇	2,5	97,5
В ₈	1,5	98,5
В ₉	1,0	99,0

Таблица 2.1.2.2.-3. - Растворы сравнения ВУ

Раствор сравнения	Объем, мл
-------------------	-----------

	Стандартный раствор ВУ	Хлороводородная кислота (10 г/л HCl)
ВУ ₁	100,0	0,0
ВУ ₂	75,0	25,0
ВУ ₃	50,0	50,0
ВУ ₄	25,0	75,0
ВУ ₅	12,5	87,5
ВУ ₆	5,0	95,0
ВУ ₇	2,5	97,5

Таблица 2.1.2.2.-4. - Растворы сравнения У

Раствор сравнения	Объем, мл	
	Стандартный раствор У	Хлороводородная кислота (10 г/л HCl)
У ₁	100,0	0,0
У ₂	75,0	25,0
У ₃	50,0	50,0
У ₄	25,0	75,0
У ₅	12,5	87,5
У ₆	5,0	95,0
У ₇	2,5	97,5

Таблица 2.1.2.2.-5. - Растворы сравнения ГУ

Раствор сравнения	Объем, мл	
	Стандартный раствор ГУ	Хлороводородная кислота (10 г/л HCl)
ГУ ₁	25,0	75,0
ГУ ₂	15,0	85,0
ГУ ₃	8,5	91,5
ГУ ₄	5,0	95,0
ГУ ₅	3,0	97,0
ГУ ₆	1,5	98,5

GY₇

0,75

99,25

Таблица 2.1.2.2.-6. - Растворы сравнения R

Раствор сравнения	Объем, мл	
	Стандартный раствор R	Хлороводородная кислота (10 г/л HCl)
R ₁	100,0	0,0
R ₂	75,0	25,0
R ₃	50,0	50,0
R ₄	37,5	62,5
R ₅	25,0	75,0
R ₆	12,5	87,5
R ₇	5,0	95,0

Хранение

Растворы сравнения для определения интенсивности окраски жидкостей по [методу I](#) могут храниться в защищенном от света месте в запаянных пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внешним диаметром 12 мм.

Растворы сравнения для определения интенсивности окраски жидкостей по [методу II](#) готовят из стандартных растворов непосредственно перед применением.

201020003-2019

2.1.2.3. Потенциометрическое определение pH

Значение pH водного раствора представляет собой отрицательный логарифм активности находящихся в нем ионов водорода, условно выражающее концентрацию ионов водорода в растворе. На практике это значение определяют экспериментально.

Значение pH испытуемого раствора связано со значением pH раствора сравнения (pH_s) следующим уравнением:

$$pH = pH_s - \frac{E - E_s}{k},$$

где: E - электродвижущая сила ячейки с испытуемым раствором, выраженная в вольтах;

E_s - Электродвижущая сила ячейки с раствором сравнения с известным pH (pH_s), выраженная в вольтах;

k - коэффициент наклона (изменение потенциала при изменении значения pH на единицу и рассчитанное по уравнению Нернста), выраженный в вольтах (см. [таблицу 2.1.2.3-1](#)).

Потенциометрическое определение pH проводят путем измерения электродвижущей силы

(ЭДС) гальванического элемента, составленного из погруженных в анализируемый раствор двух подходящих электродов; один из электродов чувствителен к ионам водорода (обычно это стеклянный электрод), другой - электрод сравнения (например, хлорсеребряный электрод). Часто вместе с температурным датчиком их объединяют в один компактный электрод.

Таблица 2.1.2.3.-1. - Значения k при различных температурах

Температура, °C	k, В
15	0,0572
20	0,0582
25	0,0592
30	0,0601
35	0,0611

Прибор. Измерительным прибором служит вольтметр с входным сопротивлением, как минимум в 100 раз превышающим сопротивление используемых электродов. Прибор обычно градуирован в единицах pH и имеет чувствительность, позволяющую провести измерение с точностью, по крайней мере, 0,05 единиц pH или 0,003 В.

Современные pH-метры являются микропроцессорными и управляются с помощью прошивки или программного обеспечения производителя прибора в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Обращение с электродами. Электроды хранят надлежащим образом и в соответствии с рекомендациями производителя (например, в растворе электролита или подходящем растворе для хранения). Перед измерением электроды проверяют визуально. Для пополняемых электродов проверяют, чтобы в стеклянном шарике отсутствовали пузырьки воздуха, и убеждаются в достаточном уровне внутреннего раствора электролита. Во время измерения отверстие пополнения должно оставаться открытым. Также рекомендуется проверять диафрагму электрода сравнения. Перед первым использованием электрода или если электрод хранился в отсутствии раствора электролита обычно необходимо проведение кондиционирования электрода в соответствии с рекомендациями производителя. Слишком медленная стабилизация значения pH (то есть большое время отклика), или смещение нулевой точки, уменьшение наклона или любые иные проблемы, наблюдаемые при калибровке, указывает на возможную необходимость очистки или замены электрода. Очистку проводят в зависимости от типа образца и в соответствии с руководством производителя. Очистку рекомендуется проводить регулярно.

Условия калибровки и измерений. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, все измерения проводят при той же температуре, при которой проводилась калибровка (+/- 2,5 °C), обычно при температуре от 20 °C до 25 °C. В таблице 2.1.2.3.-2 приведена зависимость значения pH от температуры для различных буферных растворов сравнения, используемых для калибровки. Используют температурные поправки в соответствии с инструкциями производителя.

Таблица 2.1.2.3.-2. - Значение pH буферных растворов сравнения при различных температурах

Температура, °С	0,05 М раствор калия тетраоксалата	Насыщенный при 25 °С раствор калия гидротартрата	0,05 М раствор калия дигидротартрата	0,05 М раствор калия гидрофталата	0,025 М раствор калия дигидрофосфата + 0,025 М раствор динатриягидрофосфата	0,0087 М раствор калия дигидрофосфата + 0,0303 М раствор динатриягидрофосфата	0,01 М раствор натрия тетрабората	0,025 М раствор натрия карбоната + 0,025 М раствор натрия гидрокарбоната	Насыщенный при 25 °С раствор кальция гидроксида
	$C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$	$C_4H_5KO_6$	$C_6H_7KO_7$	$C_8H_5KO_4$	$KH_2PO_4 + Na_2HPO_4$	$KH_2PO_4 + Na_2HPO_4$	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$	$Na_2CO_3 + NaHCO_3$	$Ca(OH)_2$
15	1,67		3,80	4,00	6,90	7,45	9,28	10,12	12,81
20	1,68		3,79	4,00	6,88	7,43	9,23	10,06	12,63
25	1,68	3,56	3,78	4,01	6,87	7,41	9,18	10,01	12,45
30	1,68	3,55	3,77	4,02	6,85	7,40	9,14	9,97	12,29
35	1,69	3,55	3,76	4,02	6,84	7,39	9,10	9,93	12,13
$\frac{\Delta pH}{\Delta t}$ <1>	+0,001	-0,0014	-0,0022	+0,0012	-0,0028	-0,0028	-0,0082	-0,0096	-0,034

<1> Изменение рН при изменении температуры на 1 градус по Цельсию.

Калибровка состоит из определения наклона (например, 95 - 105%) и смещения измерительной системы. Большинство коммерчески доступных рН-метров позволяют проводить самодиагностику или диагностику при включении, при этом, например, проверяемые наклон и асимметрия потенциала сравниваются со спецификацией производителя. Прибор калибруют с использованием не менее двух выбранных буферных растворов таким образом, чтобы ожидаемое значение рН испытуемого раствора лежало между значениями рН буферных растворов. Диапазон должен быть не менее двух единиц рН. Показание прибора для буферного раствора с промежуточным значением рН не должно отличаться более чем на 0,05 единиц рН от значения рН, соответствующего этому раствору.

Предпочтительно использовать коммерческие сертифицированные буферные растворы сравнения.

В качестве альтернативы буферные растворы могут быть приготовлены в соответствии с [таблицей 2.1.2.3.-2](#). Данные растворы должны быть прослеживаемы до первичных стандартов.

Калибровка должна проводиться регулярно, желательно ежедневно перед использованием либо перед каждой серией измерений.

Электроды помещают в испытуемый раствор и считывают показания в тех же условиях, что и при использовании буферных растворов сравнения.

Если откалиброванная как указано выше система используется для измерения рН в суспензиях, эмульсиях или неводных или частично водных образцах, показания рН могут считаться, лишь аппроксимацией истинного значения. Для измерения рН таких смесей должны использоваться подходящие электроды.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ БУФЕРНЫХ РАСТВОРОВ СРАВНЕНИЯ

0,05 М раствор калия тетраоксалата.

12,61 г $C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$ растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Насыщенный при 25 °С раствор калия гидротартрата. Избыток $C_4H_5KO_6$ энергично встряхивают с водой, свободной от углерода диоксида, Р при температуре 25 °С в течение 30 мин. Надосадочную жидкость фильтруют или сливают. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

0,05 М раствор калия дигидроцитрата.

11,41 г $C_6H_7KO_7$ растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

0,05 М раствор калия гидрофталата.

10,13 г $C_8H_5KO_4$, предварительно высушенного при температуре (110 +/- 2) °С в течение 1 ч, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,025 М раствор калия дигидрофосфата + 0,025 М раствор динатриягидрофосфата.

3,39 г KH_2PO_4 и 3,53 г Na_2HPO_4 , предварительно высушенных при температуре $(120 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 2 ч, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,0087 М раствор калия дигидрофосфата + 0,0303 М раствор динатриягидрофосфата. 1,18 г KH_2PO_4 и 4,30 г Na_2HPO_4 , предварительно высушенных при температуре $(120 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 2 часов, растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,01 М раствор натрия тетрабората. 3,80 г $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Хранят в месте, защищенном от атмосферного углерода диоксида.

0,025 М раствор натрия карбоната + 0,025 М раствор натрия гидрокарбоната. 2,64 г Na_2CO_3 и 2,09 г NaHCO_3 растворяют в воде Р, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Хранят в месте, защищенном от атмосферного углерода диоксида.

Насыщенный при 25°C раствор кальция гидроксида. Избыток кальция гидроксида Р встряхивают с водой Р, свободной от углерода диоксида Р, и сливают надосадочную жидкость при температуре 25°C . Хранят в месте, защищенном от атмосферного углерода диоксида.

ХРАНЕНИЕ БУФЕРНЫХ РАСТВОРОВ

Буферные растворы хранят в подходящих химически стойких плотно закупориваемых контейнерах, таких как контейнеры из стекла класса I или полимерные контейнеры для водных растворов.

201020004-2019

2.1.2.4. Определение приблизительного значения рН

Приблизительное значение рН определяют с помощью индикаторных полосок для определения рН. Кроме того, могут быть использованы индикаторы для определения рН, указанные в таблице 2.1.2.4.-1.

Таблица 2.1.2.4.-1. - Индикаторы для определения рН

Реакция раствора	рН	Индикатор
Щелочная	> 8	Лакмусовая бумага красная Р
Слабощелочная	8 - 10	Фенофталеина раствор Р
		Тимолового синего раствор Р
Сильнощелочная	> 10	Фенолфталеиновая бумага Р
		Тимолового синего раствор Р
Нейтральная	6 - 8	Метилового красного раствор Р
		Фенолового красного раствор Р
Кислая	< 6	Метилового красного раствор Р

		Бромтимолового синего раствор Р
Слабоокислая	4 - 6	Метилового красного раствор Р
		Бромкрезолового зеленого раствор Р
Сильнокислая	< 4	Конго красного бумага Р

201020005-2019

2.1.2.5. Относительная плотность

Относительная плотность $d_{t_2}^{t_1}$ представляет собой отношение массы определенного объема вещества при температуре t_1 к массе равного ему объема воды при температуре t_2 .

Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, используют относительную плотность d_{20}^{20} . Относительная плотность также часто выражается как d_4^{20} . Может использоваться плотность ρ_{20} , определяемая как масса единицы объема вещества при температуре 20 °С и выражаемая в килограммах на кубический метр или в граммах на кубический сантиметр (1 кг/м³ = 0,001 г/см³). Эти величины связаны между собой следующими уравнениями, в которых плотность выражена в граммах на кубический сантиметр:

$$\rho_{20} = 0,998203 \cdot d_{20}^{20} \text{ или } d_{20}^{20} = 1,00180 \cdot \rho_{20},$$

$$\rho_{20} = 0,999972 \cdot d_4^{20} \text{ или } d_4^{20} = 1,00003 \cdot \rho_{20},$$

$$d_4^{20} = 0,998230 \cdot d_{20}^{20}.$$

Относительную плотность или плотность определяют с точностью до десятичных знаков, указанных в частной фармакопейной статье, с использованием пикнометра (для твердых веществ и жидкостей), гидростатических весов (для твердых веществ), ареометра (для жидкостей) или цифрового денсиметра (плотномера) с осциллирующим датчиком (для жидкостей и газов). Атмосферное давление в определениях с использованием взвешивания не учитывают, так как связанная с ним ошибка не превышает единицы в третьем десятичном знаке. Давление воздуха не оказывает влияние на определения с использованием денсиметра.

Денсиметр с осциллирующим датчиком. Прибор состоит из следующих основных составляющих:

- U-образная трубка, обычно из боросиликатного стекла, в которую помещают испытуемую жидкость;

- генератор магнитоэлектрического или пьезоэлектрического возбуждения, заставляющий колебаться U-образную трубку с характеристической частотой, зависящей от плотности испытуемой жидкости;

- измерительный аппарат, определяющий период колебаний (Т), который может быть преобразован прибором непосредственно в плотность, либо использован для расчета плотности с использованием постоянных А и В как указано ниже.

Резонансная частота (f) является функцией константы упругости (с) и массы (m) системы:

$$f^2 = \frac{1}{T^2} = \frac{c}{m} \cdot \frac{1}{4\pi^2}.$$

Отсюда:

$$T^2 = \left(\frac{M}{c} + \frac{\rho \cdot V}{c} \right) \cdot 4\pi^2,$$

где: M - масса трубки;

V - внутренний объем трубки.

Введение двух постоянных $A = c / (4\pi^2 \cdot V)$ и $B = M / V$ приводит уравнение к классическому виду для осциллирующего датчика:

$$\rho = A \cdot T^2 - B.$$

Постоянные A и B определяют для конкретного прибора, заполняя U-образную трубку двумя различными образцами с известными плотностями, например дегазированной водой P и воздухом. Может быть использован следующий способ дегазации: воду нагревают при аккуратном перемешивании до температуры около 41 °С, немедленно фильтруют под вакуумом через фильтр с размером пор 0,45 мкм или менее при интенсивном перемешивании и продолжают перемешивать под вакуумом в течение около 5 мин. Также может быть использован иной валидированный метод удаления растворенных газов.

Проверку получаемых данных проводят ежедневно с использованием дегазированной воды P. Результаты, полученные при проверке с использованием дегазированной воды P, не должны отличаться от стандартных значений ($\rho_{20} = 0998203$ г/см³, $d_{20}^{20} = 1,000000$) более чем на погрешность измерений, указанную в спецификации. Например, прибор с погрешностью измерений до +/- 0,0001 г/см³, считается пригодным для дальнейших измерений, если выдает значение 0,9982 +/- 0,0001 г/см³. В противном случае необходима повторная настройка. Регулярно должна проводиться калибровка с использованием сертифицированных стандартных образцов. Измерения должны проводиться при тех же условиях, что и калибровка. Перед помещением в трубку испытываемую жидкость при необходимости термостатируют при 20 °С для предотвращения образования пузырьков газа и для уменьшения времени, необходимого для измерения.

Факторы, влияющие на точность измерения:

- неравномерность температуры во всем объеме трубки;
- отсутствие линейности в диапазоне измеряемого значения плотности;
- мешающие резонансные эффекты;
- вязкость, вследствие чего растворы с вязкостью большей, чем у раствора, по которому проводилась калибровка, показывают плотность заметно более высокую, чем истинная.

Проблемы, связанные с эффектами отсутствия линейности и вязкости, могут быть решены при использовании для калибровки веществ со значениями плотности и вязкости близкими к таковым для испытываемой жидкости (+/- 5% для плотности и +/- 50% для вязкости). Денсиметр может иметь функцию для автоматической коррекции вязкости и для коррекции ошибок, связанных с отсутствием линейности и с изменениями температуры.

Прецизионность является функцией воспроизводимости и стабильности частоты осциллирующего датчика, которая зависит от стабильности объема, массы и константы упругости ячейки.

Денсиметры способны проводить измерения с точностью от $1 \cdot 10^{-3}$ г/см³ до $1 \cdot 10^{-5}$ г/см³ и повторяемостью от $1 \cdot 10^{-4}$ г/см³ до $1 \cdot 10^{-6}$ г/см³.

Определение плотности при помощи пикнометра проводят, как указано в [методах 1 и 2](#), при помощи ареометра - как указано в [методе 3](#), при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Метод 1. Применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0,001 г/см³.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью сухой воронки водой Р чуть выше метки, закрывают пробкой и термостатируют в течение 20 мин при температуре (20 +/- 0,1) °С. При этой температуре доводят уровень воды в пикнометре до метки, быстро отбирая избыток воды с помощью пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и термостатируют еще 10 мин, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность шейки пикнометра, а также весь пикнометр снаружи, выдерживают под стеклом весов в течение 10 мин и взвешивают с точностью, указанной выше.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, ополаскивая последовательно 96% спиртом Р и эфиром Р (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остаток эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и затем проводят те же операции, что и с водой Р.

Плотность ρ_{20} (г/см³) рассчитывают по формуле:

$$\frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012,$$

где: m - масса пустого пикнометра, г;

m_1 - масса пикнометра с водой Р, г;

m_2 - масса пикнометра с испытуемой жидкостью, г;

0,99703 - значение плотности воды при 20 °С, г/см³ (с учетом плотности воздуха);

0,0012 - значение плотности воздуха при 20 °С, г/см³ и барометрическом давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.).

Метод 2. Применяют для определения плотности твердых жиров и воска с точностью до 0,001 г/см³.

Взвешивают пустой пикнометр, затем взвешивают тот же пикнометр, заполненный водой Р. После этого воду удаляют и пикнометр высушивают. Все операции проводят, соблюдая условия, указанные в [методе 1](#).

В пикнометр вливают при помощи пипетки или небольшой воронки с тонкооттянутым концом расплавленный жир или воск в таком количестве, чтобы он занимал от 1/3 до 1/2 объема пикнометра. Пикнометр выдерживают в течение 1 ч без пробки в горячей воде, затем охлаждают до температуры 20 °С, взвешивают, доводят до метки водой Р при температуре 20 °С, вытирают

насухо и снова взвешивают. В обеих фазах и на поверхности их раздела не должно быть пузырьков воздуха.

Плотность ρ_{20} (г/см³) рассчитывают по формуле:

$$\frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{(m_1 + m_2) - (m + m_3)} + 0,0012,$$

где: m - масса пустого пикнометра, г;

m_1 - масса пикнометра с водой P , г;

m_2 - масса пикнометра с испытуемым образцом, г;

m_3 - масса пикнометра с испытуемым образцом и водой P , г.

Метод 3. Применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0,01 г/см³.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20 °С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, шкала которого позволяет определить ожидаемую величину плотности. Ареометр не выпускают из рук, пока не станет очевидным, что он плавает; при этом необходимо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчет плотности проводят через 3 - 4 мин после погружения ареометра по делению на шкале, соответствующему нижнему мениску жидкости (в случае определения темноокрашенных жидкостей отсчет производят по верхнему мениску). При отсчете глаз должен быть на уровне мениска. Определение плотности сильно летучих веществ ареометром не допускается.

201020006-2019

2.1.2.6. Показатель преломления (индекс рефракции)

Показатель преломления среды относительно воздуха равняется отношению синуса угла падения луча света в воздухе к синусу угла преломления луча света в данной среде.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье определение показателя преломления проводят при температуре (20 +/- 0,5) °С при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм); показатель преломления, определенный в таких условиях, обозначают символом n_D^{20} .

Рефрактометры обычно определяют критический угол. В таком приборе главной частью является призма с известным показателем преломления, которая контактирует с испытуемой жидкостью.

Для калибровки прибора используют сертифицированные стандартные образцы.

При использовании белого света рефрактометры должны быть оборудованы компенсационной системой. Прибор должен давать показания с точностью как минимум до третьего десятичного знака и обеспечивать возможность проведения операций при заданной температуре. Цена деления термометра не должна превышать 0,5 °С.

201020007-2019

2.1.2.7. Оптическое вращение

Оптическое вращение - это свойство вещества вращать плоскость поляризации поляризованного света.

Оптическое вращение считается положительным (+) для правовращающих веществ (то есть тех, которые вращают плоскость поляризации по часовой стрелке) и отрицательным (-) для левовращающих веществ.

Удельное оптическое вращение $[\alpha_m]_{\lambda}^t$, выраженное в радианах (рад), представляет собой оптическое вращение, которое производит слой жидкости или раствора толщиной 1 м, содержащий 1 кг/м³ оптически активного вещества при прохождении через него поляризованного света с длиной волны λ при температуре t. Для практических целей удельное оптическое вращение обычно выражают в миллирадианметрах квадратных на килограмм (мрад·м²·кг⁻¹).

В Фармакопее используются следующие общепринятые определения.

Угол оптического вращения жидких веществ представляет собой угол вращения а плоскости поляризации, выраженный в градусах (°), при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), измеренный при температуре 20 °С в толщине слоя 1 дм. Для растворов способ приготовления указывают в частной фармакопейной статье.

Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ жидкости представляет собой угол оптического вращения α плоскости поляризации, выраженный в градусах (°), при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), измеренный при температуре 20 °С, рассчитанный для толщины слоя 1 дм испытуемого вещества и деленный на плотность, выраженную в граммах на кубический сантиметр.

Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ вещества в растворе представляет собой угол оптического вращения α плоскости поляризации, выраженный в градусах (°), при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), измеренный при температуре 20 °С в растворе испытуемого вещества, и рассчитанный для слоя 1 дм в пересчете на содержание вещества 1 г/мл в растворе. Для удельного вращения вещества в растворе всегда указывают используемый растворитель и концентрацию раствора.

В Фармакопее удельное оптическое вращение выражают без размерности; реальная размерность выражается в градус-миллилитрах на дециметр-грамм [(°)·мл·дм⁻¹·г⁻¹].

Пересчет удельного вращения в единицах по Международной Системе в единицы, используемые Фармакопеей, проводят по формуле:

$$[\alpha_m]_{\lambda}^t = [\alpha]_{\lambda}^t \cdot 0,1745.$$

В отдельных случаях, указанных в частной фармакопейной статье, угол вращения может быть измерен при температурах, отличных от 20 °С, и при других длинах волн.

Используемый поляриметр должен обеспечивать точность измерения до 0,01°. Шкалу обычно проверяют с помощью сертифицированных кварцевых пластинок. Линейность шкалы может быть проверена с помощью растворов сахарозы.

Методика. Определяют ноль поляриметра и угол оптического вращения плоскости поляризации при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм) при температуре (20 +/- 0,5) °С. Измерения оптического вращения могут проводиться при других температурах только в

тех случаях, если в частной фармакопейной статье указан способ учета температуры. Ноль прибора определяют с закрытой трубкой; для жидкостей - с пустой трубкой; для растворов твердых веществ - с трубкой, заполненной соответствующим растворителем.

Удельное оптическое вращение рассчитывают по следующим формулам.

Для жидкостей:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}}.$$

Для веществ в растворе:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot c},$$

где: c - концентрация вещества в растворе, г/л.

Содержание c (г/л) или c' (% (м/м)) растворенного вещества рассчитывают по формулам:

$$c = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}, \quad c' = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20} \cdot \rho_{20}},$$

где: α - угол оптического вращения, измеренный при температуре $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, в градусах;

l - длина поляриметрической трубки, в дециметрах;

ρ_{20} - плотность при температуре 20°C , в граммах на кубический сантиметр. В фармакопейном анализе плотность заменяют относительной плотностью.

201020008-2019

2.1.2.8. Вязкость

Динамическая вязкость, или коэффициент вязкости η - это тангенциальная сила, действующая на единицу поверхности, которая также называется напряжением сдвига τ , выраженная в паскалях (Па), которую необходимо приложить для того, чтобы переместить слой жидкости площадью 1 м^2 со скоростью (v) 1 метр в секунду ($\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$) на расстояние (x) 1 м относительно другого слоя, параллельно поверхности скольжения,

Величина dv/dx представляет собой градиент скорости и обуславливает скорость сдвига D , выраженную в обратных секундах (с^{-1}). Таким образом, $\eta = \tau / D$.

Единицей динамической вязкости является паскаль-секунда (Па·с). Чаще всего используется дольная единица - миллипаскаль-секунда (мПа·с).

Кинематическая вязкость ν , выраженная в метрах квадратных в секунду ($\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), рассматривается как отношение величины динамической вязкости η к плотности жидкости ρ , выраженной в килограммах на метр кубический ($\text{кг} / \text{м}^3$), измеренной при этой же температуре: $\nu = \eta / \rho$. Кинематическую вязкость обычно выражают в миллиметрах квадратных на секунду ($\text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$).

Для определения вязкости ньютоновских жидкостей можно использовать капиллярный вискозиметр; для определения вязкости как ньютоновских, так и неньютоновских жидкостей можно использовать ротационный вискозиметр. Допускается использование и других типов вискозиметров с учетом того, что правильность и прецизионность измерений не будут уступать таковым для указанных в настоящей статье вискозиметров.

201020009-2019

2.1.2.9. Метод капиллярной вискозиметрии

Определение вязкости проводят, используя подходящий капиллярный вискозиметр, при температуре (20 +/- 0,1) °С при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Время вытекания от одной отметки вискозиметра до другой измеряется секундомером с точностью до одной пятой секунды. Полученные данные считаются достоверными при условии, что результаты двух последовательных измерений отличаются не более чем на 1%.

Время вытекания испытуемой жидкости определяют как среднее не менее трех измерений.

Динамическую вязкость η (2.1.2.8), выраженную в миллипаскаль-секундах (мПа·с), рассчитывают по формуле:

$$\eta = k\rho t$$

где: k - постоянная вискозиметра, в миллиметрах квадратных на секунду в квадрате ($\text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-2}$);

ρ - плотность испытуемой жидкости, в миллиграммах на миллиметр кубический ($\text{мг} \cdot \text{мм}^{-3}$), полученная умножением относительной плотности (d_{20}^{20}) на 0,9982;

t - время вытекания испытуемой жидкости, в секундах (с).

Постоянную k определяют с использованием соответствующей жидкости для калибровки вискозиметров,

Кинематическую вязкость, выраженную в миллиметрах квадратных на секунду ($\text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), рассчитывают по формуле:

$$\nu = kt$$

Определение вязкости может проводиться при помощи прибора (предложен Международной организацией по стандартизации), характеристики которого представлены на рисунке 2.1.2.9.-1 и в таблице 2.1.2.9.-1.

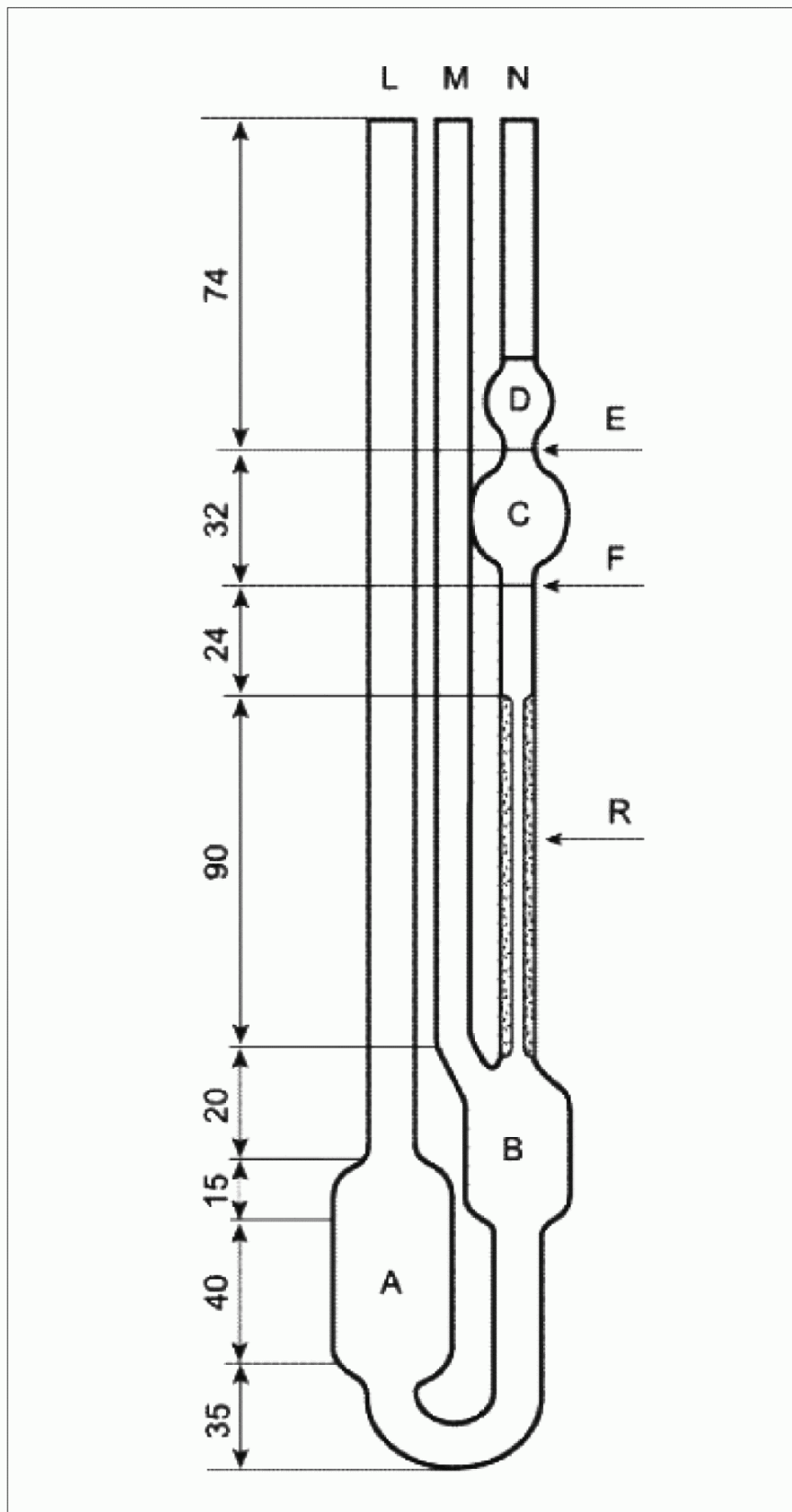


Рисунок 2.1.2.9-1. - Вискозиметр с висячим уровнем. Размеры приведены в миллиметрах

Таблица 2.1.2.9.-1. - Характеристики вискозиметра с висячим уровнем

Размер	Номинальная постоянная вискозиметра	Диапазон кинематической вязкости	Внутренний диаметр трубки R	Объем расширения С	Внутренний диаметр трубки N
	мм ² ·с ⁻²	мм ² ·с ⁻¹	мм (+/- 2%)	мл (+/- 5%)	мм
1	0,01	от 3,5 до 10	0,64	5,6	от 2,8 до 3,2
1А	0,03	от 6 до 30	0,84	5,6	от 2,8 до 3,2
2	0,1	от 20 до 100	1,15	5,6	от 2,8 до 3,2
2А	0,3	от 60 до 300	1,51	5,6	от 2,8 до 3,2
3	1,0	от 200 до 1000	2,06	5,6	от 3,7 до 4,3
3А	3,0	от 600 до 3000	2,74	5,6	от 4,6 до 5,4
4	10	от 2000 до 10 000	3,70	5,6	от 4,6 до 5,4
4А	30	от 6000 до 30 000	4,07	5,6	от 5,6 до 6,4
5	100	от 20 000 до 100 000	6,76	5,6	от 6,8 до 7,5

Минимальное время вытекания должно быть 350 с для размера 1 и 200 с - для остальных размеров.

Методика. Испытуемую жидкость, имеющую температуру 20 °С, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, заливают в вискозиметр через трубку (L) в таком количестве, чтобы заполнить расширение (A), но при этом уровень жидкости в расширении (B) должен остаться ниже выхода к вентиляционной трубке (M). Вискозиметр в вертикальном положении погружают в водяную баню при температуре (20 +/- 1) °С, если в частной фармакопейной статье не указана иная температура, удерживая его в этом положении не менее 30 минут для установления температурного равновесия. Трубку (M) закрывают и повышают уровень жидкости в трубке (N) таким образом, чтобы она находилась примерно на 8 мм выше метки (E). Удерживают жидкость на этом уровне, закрыв трубку (N) и открыв трубку (M). Затем открывают трубку (N) и измеряют время, за которое уровень жидкости снизится от метки (E) до метки (F), секундомером с точностью до одной пятой секунды.

Работа с прибором, описанным выше, допускает использование вискозиметров капиллярных стеклянных с висязим уровнем (например, вискозиметры капиллярные стеклянные типа ВПЖ-1), параметры которого аналогичны приведенным на [рисунке 2.1.2.9.-1](#). Вязкость измеряют в соответствии с инструкцией по применению вискозиметра.

Для определения относительной вязкости жидкости измеряют время t_{0cp} вытекания между верхней и нижней отметкой вискозиметра той жидкости, относительно которой проводят измерение $\eta_{отн}$. Затем в том же чистом и сухом вискозиметре при тех же условиях определяют время вытекания t_{cp} испытуемой жидкости.

Одновременно измеряют плотность жидкостей, которые изучаются, пикнометром (ρ_0 и ρ) при той же температуре, при которой определяют вязкость, и рассчитывают относительную вязкость по формуле:

$$\eta_{отн} = \frac{t_{cp} \cdot \rho}{t_{0cp} \cdot \rho_0}.$$

Для определения характеристической вязкости готовят не менее пяти испытуемых растворов разной концентрации. При этом должно выполняться условие возможности линейной экстраполяции приведенной вязкости к нулевой концентрации, то есть нужно выбирать минимальные концентрации раствора в пределах чувствительности и точности метода измерения. Для каждой концентрации раствора определяют t_{cp} и рассчитывают приведенную вязкость. Затем строят зависимость $\eta_{прив}$ от концентрации c и графически или линейным методом наименьших квадратов экстраполируют приведенную вязкость к нулевой концентрации, то есть находят характеристическую вязкость.

201020010-2019

2.1.2.10. Метод ротационной вискозиметрии

Принцип метода заключается в измерении силы, действующей на ротор (вращающий момент) во время его вращения с постоянной угловой скоростью (скорость вращения) в жидкости. Ротационные вискозиметры используются для измерения вязкости ньютоновских жидкостей (вязкость не зависит от напряжения сдвига) и неньютоновских жидкостей (вязкость зависит от напряжения сдвига, кажущаяся вязкость). Ротационные вискозиметры могут быть разделены на две группы, а именно: абсолютные вискозиметры и относительные вискозиметры. В абсолютных

вискозиметрах время вытекания в используемой геометрии хорошо известно. Результаты измерений представляются в единицах абсолютной вязкости, которые могут сравниваться с любыми другими абсолютными значениями. В относительных вискозиметрах время вытекания в используемой геометрии не определено. Результаты измерений представляются в единицах относительной вязкости, которые не могут быть соотнесены с абсолютными значениями вязкости или со значениями относительной вязкости, полученными не на том же самом приборе.

Для данных диапазонов вязкости и для различных скоростей вращения доступны различные измерительные системы.

ПРИБОР

Наиболее обычными являются следующие типы приборов.

КОНЦЕНТРИЧЕСКИЕ ЦИЛИНДРИЧЕСКИЕ ВИСКОЗИМЕТРЫ (АБСОЛЮТНЫЕ ВИСКОЗИМЕТРЫ)

В концентрических цилиндрических вискозиметрах (коаксиальный двойной цилиндрический вискозиметр или просто коаксиальный вискозиметр) вязкость определяют, помещая испытуемую жидкость в зазор между внутренним и внешним цилиндрами. При проведении измерений вращают либо внутренний цилиндр (вискозиметр типа Сирла (Searle)), либо внешний цилиндр (вискозиметр типа Куэтта (Couette)), как показано на [рисунках 2.1.2.10.-1](#) и [2.1.2.10.-2](#) соответственно. Для ламинарного потока вязкость (или кажущуюся вязкость) η , выраженную в паскаль-секундах (Па·с), рассчитывают по формуле:

$$\eta = \frac{1}{\omega} \left(\frac{M}{4\pi h} \right) \left(\frac{1}{R_i^2} - \frac{1}{R_o^2} \right) = k \frac{M}{\omega},$$

где: M - вращающий момент, действующий на цилиндрическую поверхность, в ньютон-метрах;

ω - угловая скорость, в радианах в секунду;

h - глубина погружения внутреннего цилиндра в жидкую среду, в метрах;

R_i - радиус внутреннего цилиндра, в метрах;

R_o - радиус внешнего цилиндра, в метрах;

k - постоянная прибора, в радианах на метр кубический.

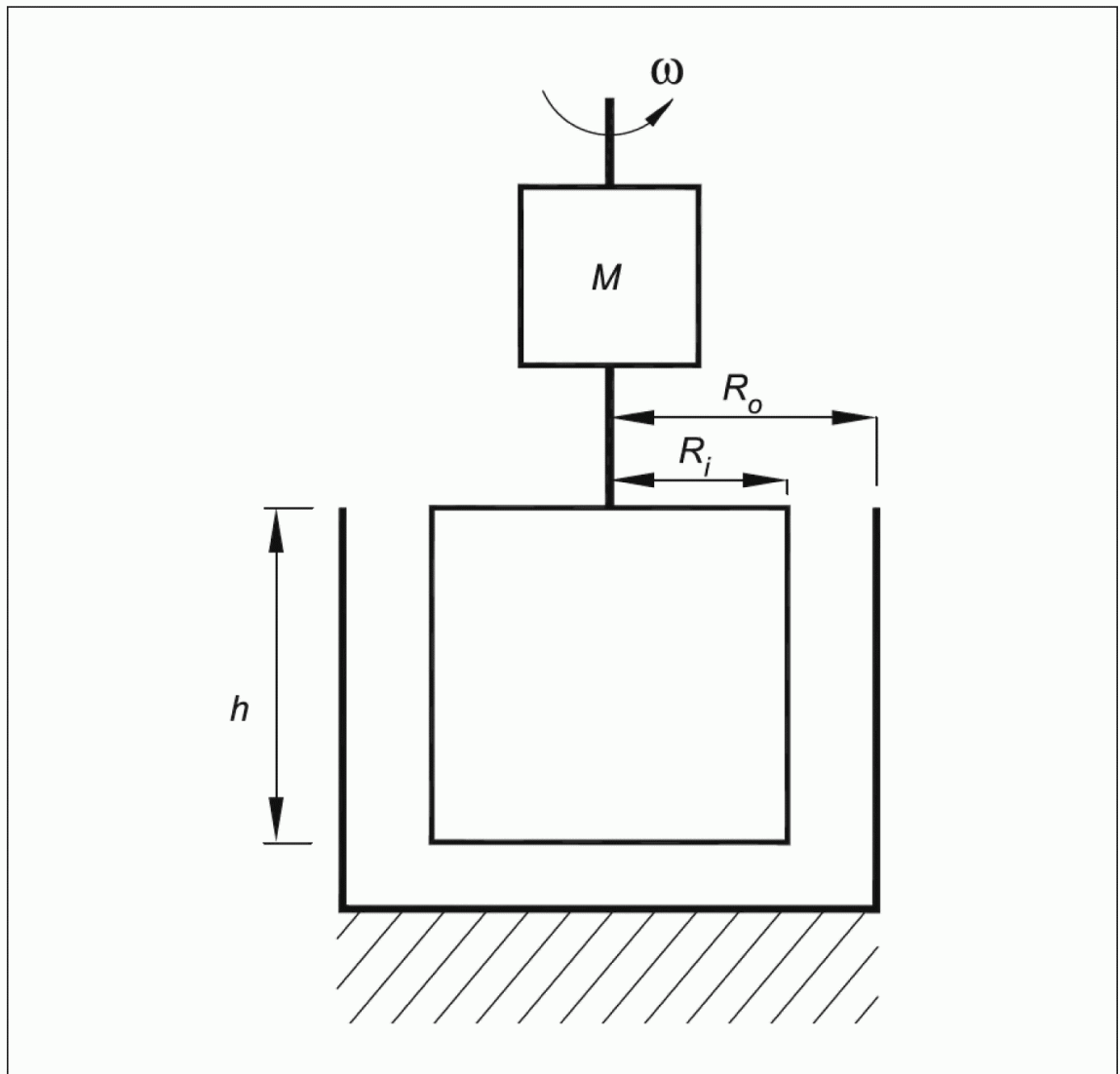


Рисунок 2.1.2.10.-1.

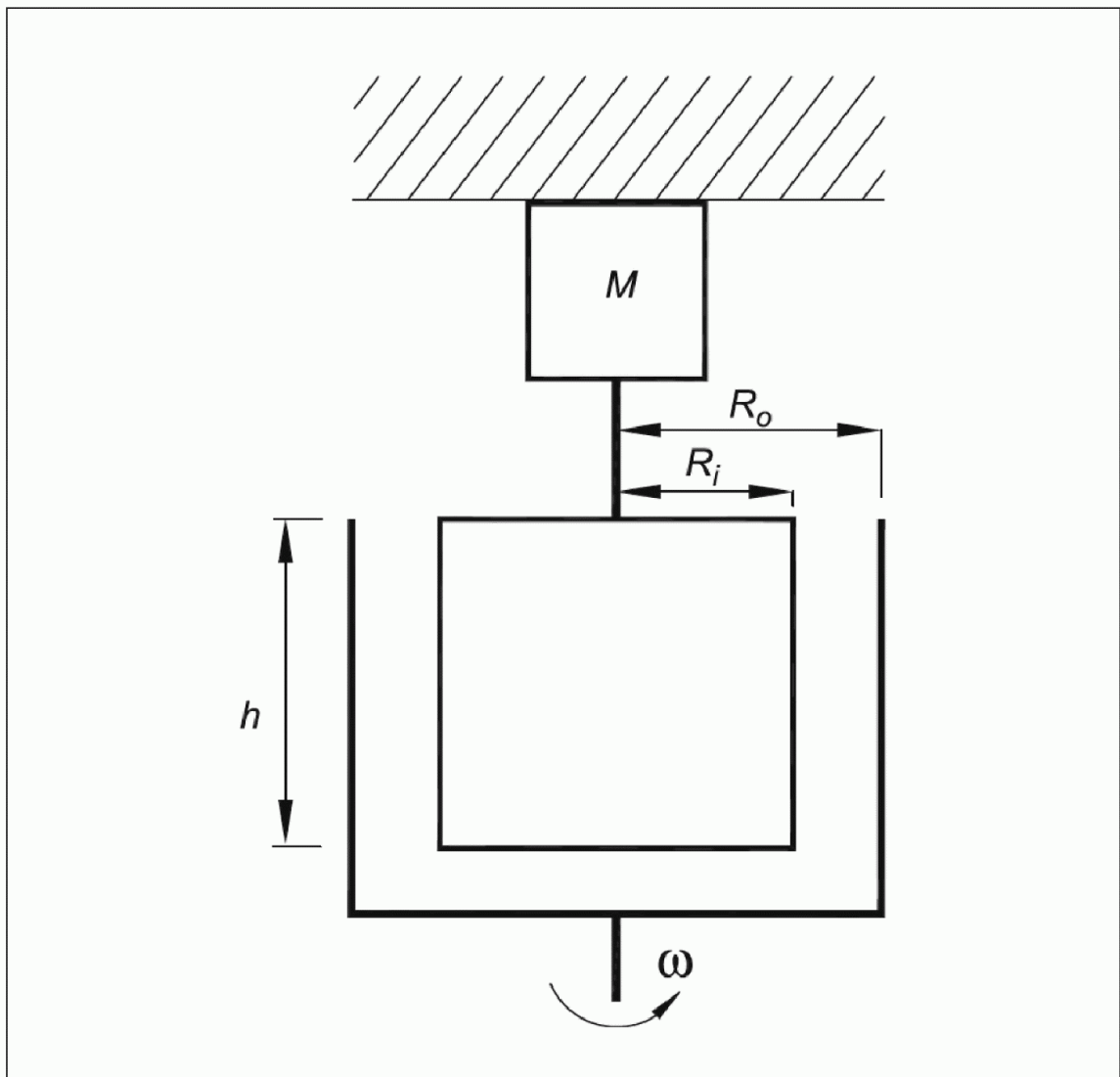


Рисунок 2.1.2.10.-2

Для неньютоновских жидкостей необходимо указывать напряжение при сдвиге (τ) или скорость сдвига (γ), при которых измеряется вязкость. В узком интервале условий (подходящих для абсолютных вискозиметров) наблюдается пропорциональная зависимость между M и τ , а также между ω и γ :

$$\tau = AM ; \gamma = B\omega ,$$

где: A и B - постоянные прибора, которые рассчитывают по следующим формулам:

- для концентрической поверхности:

$$A = \frac{1R_i^2 + R_o^2}{4\pi h R_i^2 R_o^2} ; B = \frac{R_i^2 + R_o^2}{R_o^2 - R_i^2} ,$$

- для устройства конус-плита:

$$A = \frac{3}{2\pi R^3}; B = \frac{1}{\alpha},$$

где: М - вращающий момент, действующий на коническую или цилиндрическую поверхность, в ньютон-метрах;

ω - угловая скорость, в радианах в секунду;

R_i - радиус внутреннего цилиндра, в метрах;

R_0 - радиус внешнего цилиндра, в метрах;

R - радиус конуса, в метрах;

h - глубина погружения внутреннего цилиндра в жидкую среду, в метрах;

α - угол между плоским диском и конусом, в радианах;

τ - напряжение при сдвиге, в паскалях (Па);

γ - скорость сдвига, в обратных секундах (s^{-1}).

ВИСКОЗИМЕТРЫ КОНУС-ПЛИТА (АБСОЛЮТНЫЕ ВИСКОЗИМЕТРЫ)

В вискозиметрах типа конус-плита жидкость помещают в промежуток между плоским диском и конусом с определенным углом. Определение вязкости проводят, вращая конус или плоский диск, как показано на [рисунках 2.1.2.10.-3](#) или [2.1.2.10.-4](#) соответственно. Вязкость (или кажущуюся вязкость) η , выраженную в паскаль-секундах (Па·с) для ламинарного потока рассчитывают по формуле:

$$\eta = \left(\frac{M}{\omega} \right) \left(\frac{3\alpha}{2\pi R^3} \right) = k \frac{M}{\omega},$$

где: М - вращающий момент, действующий на коническую поверхность или поверхность плоского диска, в ньютон-метрах;

ω - угловая скорость, в радианах в секунду;

α - угол между плоским диском и конусом, в радианах;

R - радиус конуса, в метрах;

k - постоянная прибора, в радианах на метр кубический.

Постоянные А и В прибора определяют аналогично как для концентрических цилиндрических вискозиметров.

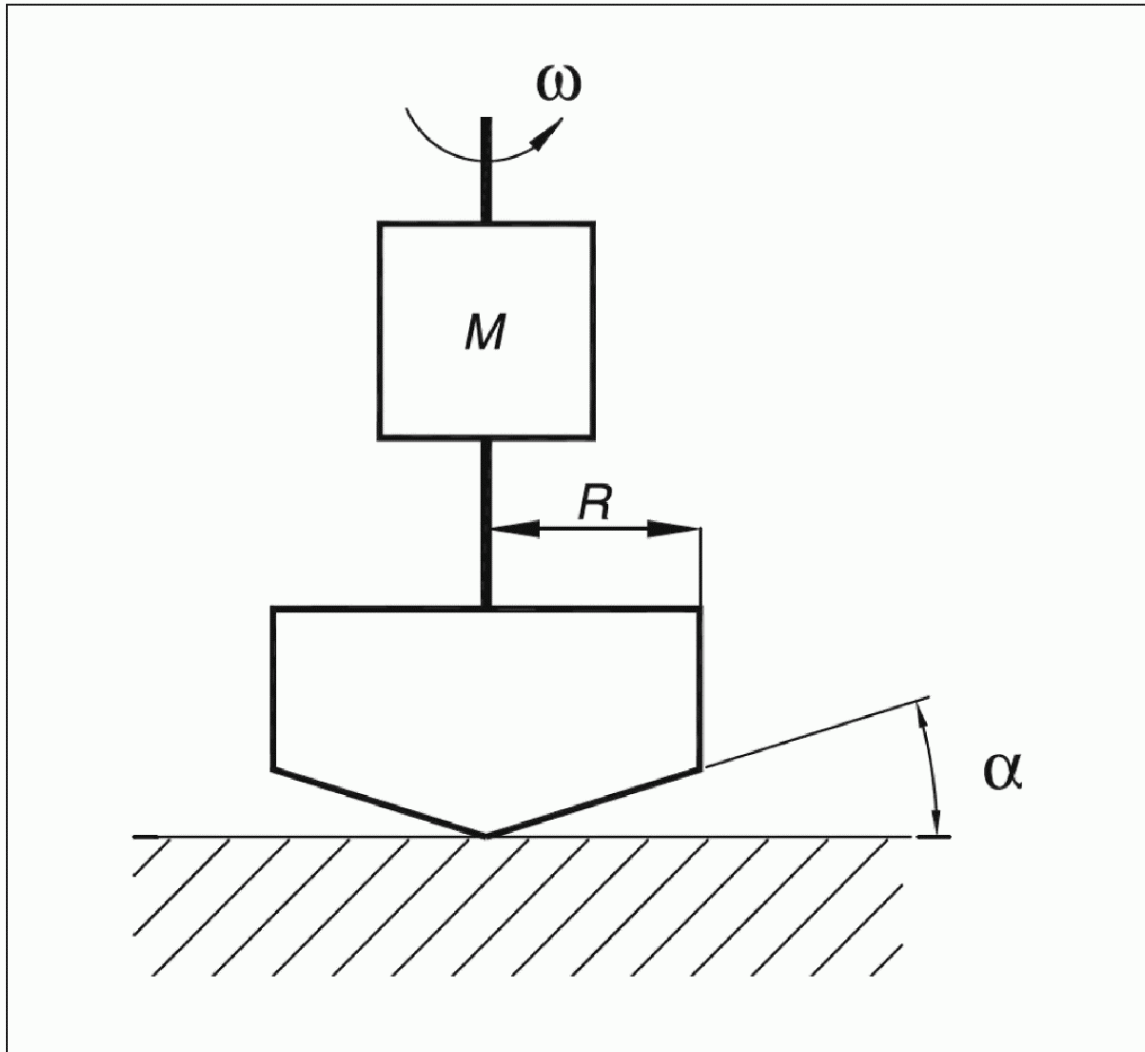


Рисунок 2.1.2.10.-3.

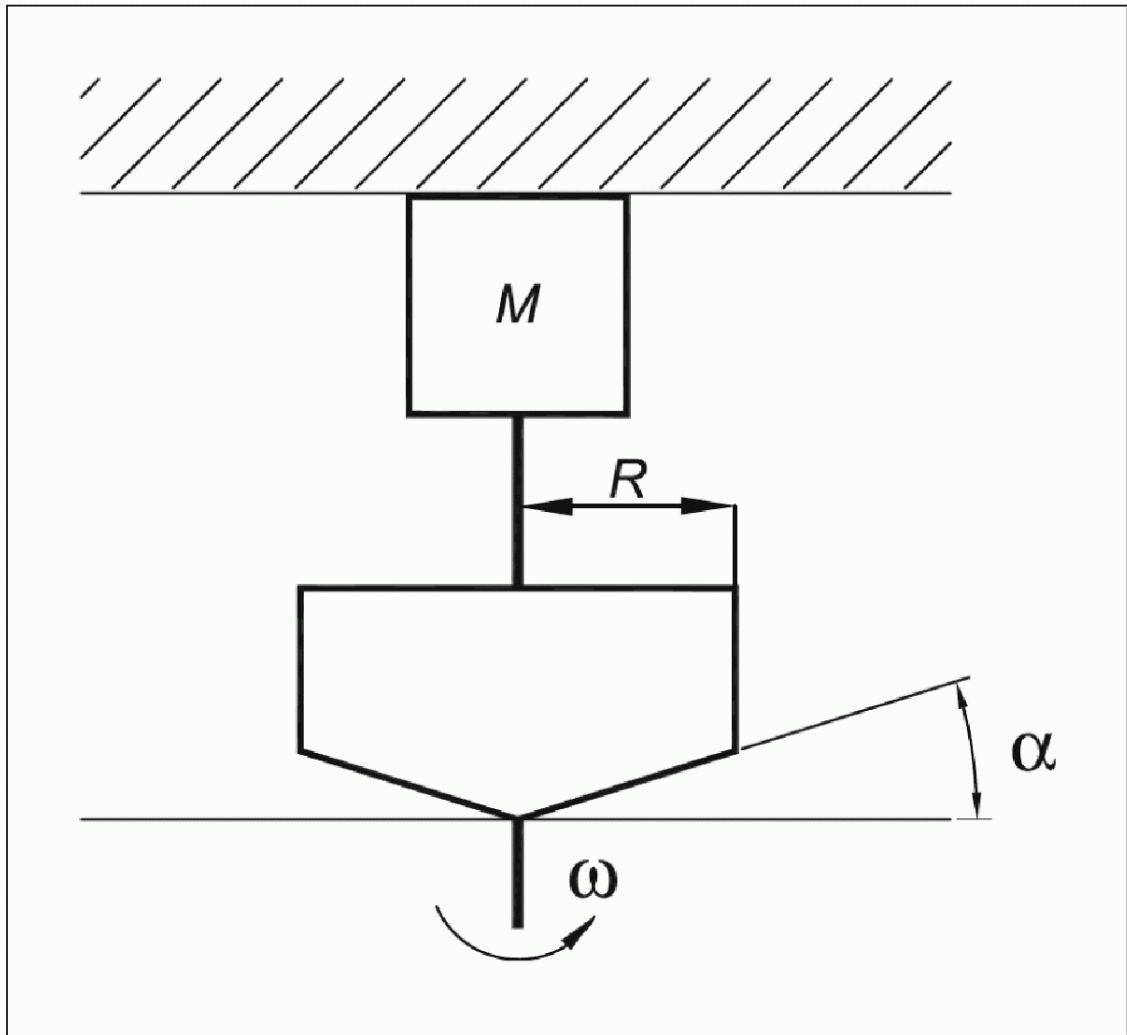


Рисунок 2.1.2.10.-4.

ШПИНДЕЛЬНЫЕ ВИСКОЗИМЕТРЫ (ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ВИСКОЗИМЕТРЫ)

В шпindelном вискозиметре вязкость определяют с помощью вращающегося шпинделя (например, цилиндрического или дискообразного, как показано на [рисунках 2.1.2.10.-5](#) и [2.1.2.10.-6](#) соответственно), помещенного в жидкость. Относительные значения вязкости (или кажущейся вязкости) могут быть рассчитаны непосредственно с использованием коэффициентов пересчета исходя из показаний прибора при данной скорости вращения.

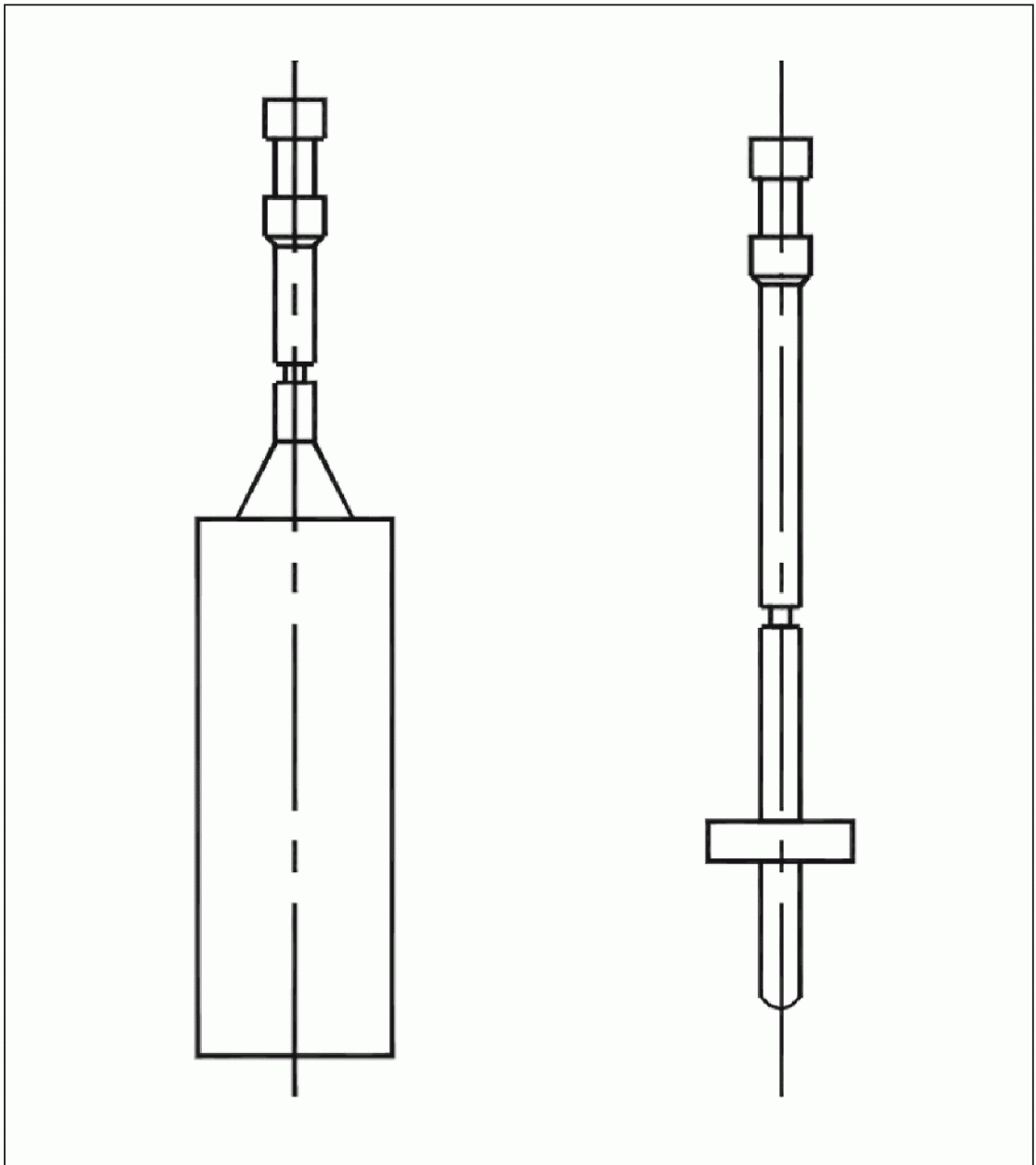


Рисунок 2.1.2.10.-5.

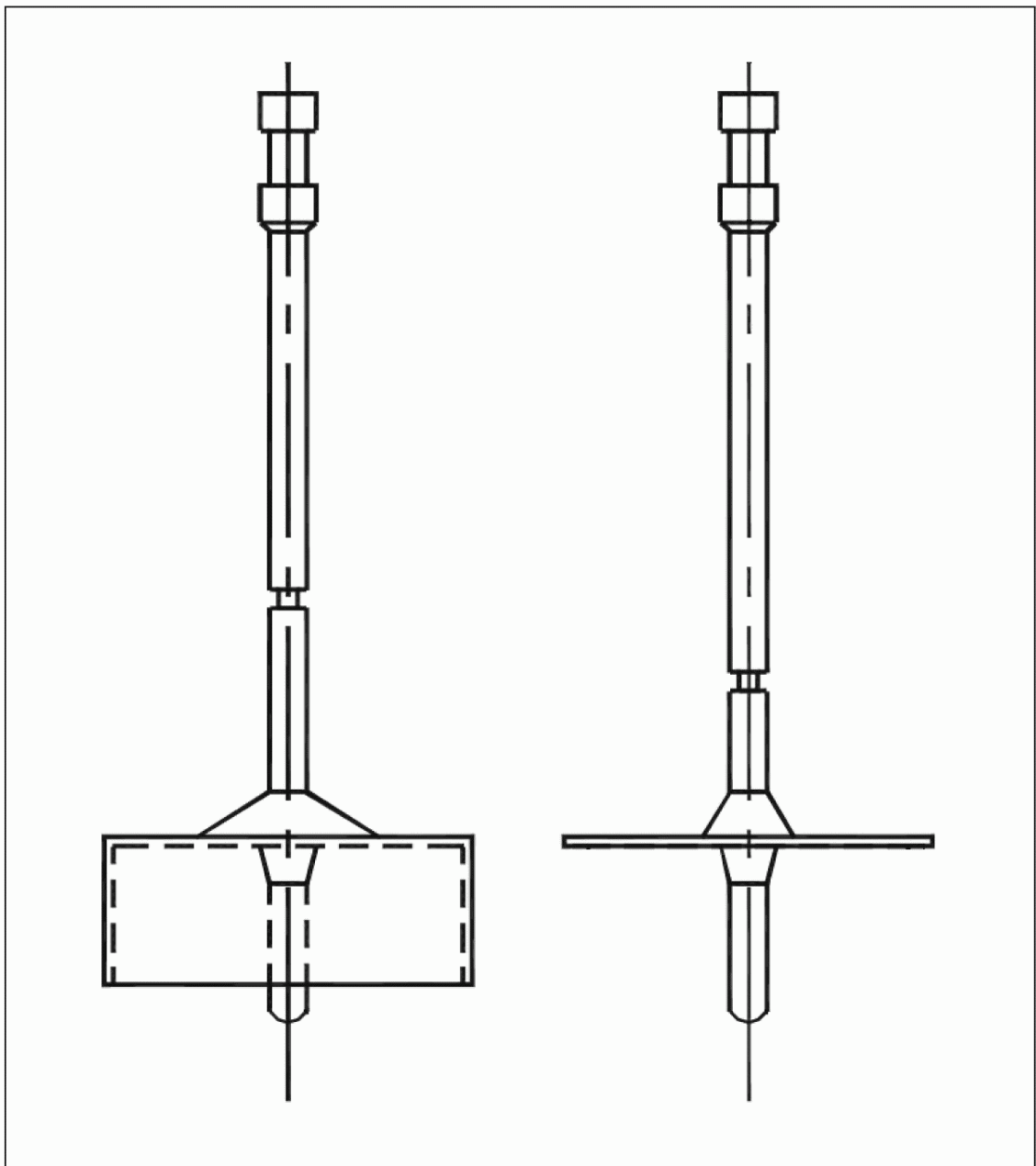


Рисунок 2.1.2.10.-6.

В общем случае постоянная k прибора может быть определена для разных скоростей вращения с использованием жидкости, сертифицированной для калибровки вискозиметра. После этого вязкость η рассчитывают по формуле:

$$\eta = k \frac{M}{\omega}.$$

МЕТОДИКА

Измеряют вязкость (или кажущуюся вязкость) в соответствии с инструкциями производителя ротационного вискозиметра. Температуру, при которой измеряют вязкость, указывают в частной фармакопейной статье. Для неньютоновских систем в частной фармакопейной статье указывают тип используемого вискозиметра и, если используются абсолютные вискозиметры, угловую скорость или скорость сдвига, при которых производится измерение. В случае если точно

получить необходимую скорость сдвига невозможно, используют значения скорости сдвига выше и ниже необходимого и интерполируют.

В случае относительных вискозиметров скорость сдвига не является постоянной по всему объему образца и, таким образом, она не может быть определена. В этих условиях вязкость неньютоновских жидкостей, определенная по вышеприведенной формуле, имеет относительный характер, который зависит от типа шпинделя, угловой скорости, а также от размеров контейнера для образцов (\varnothing = не менее 80 мм) и глубины погружения шпинделя. Получаемые результаты сопоставимы только при соблюдении строго одинаковых условий эксперимента.

201020011-2019

2.1.2.11. Температурные пределы перегонки

Температурные пределы перегонки представляют собой интервал температур, приведенных к давлению 101,3 кПа (760 мм рт. ст.), в пределах которого перегоняется жидкость или некоторая ее фракция в следующих условиях.

Прибор. Прибор (рисунок 2.1.2.11.-1) состоит из перегонной колбы (А), прямого холодильника (В), присоединенного к отводной трубке перегонной колбы, и вставной трубки (аллонж) (С), присоединенной к концу холодильника. В качестве альтернативы, нижний конец холодильника может быть изогнут, для того чтобы исключить аллонж. В горловину перегонной колбы помещают термометр таким образом, чтобы верхний конец шарика термометра находился на 5 мм ниже нижнего края отводной трубки перегонной колбы. Используют термометр с диапазоном шкалы не менее 50 °С и ценой деления 0,2 °С. Во время испытания колбу, включая горловину, защищают от охлаждения подходящим экраном.

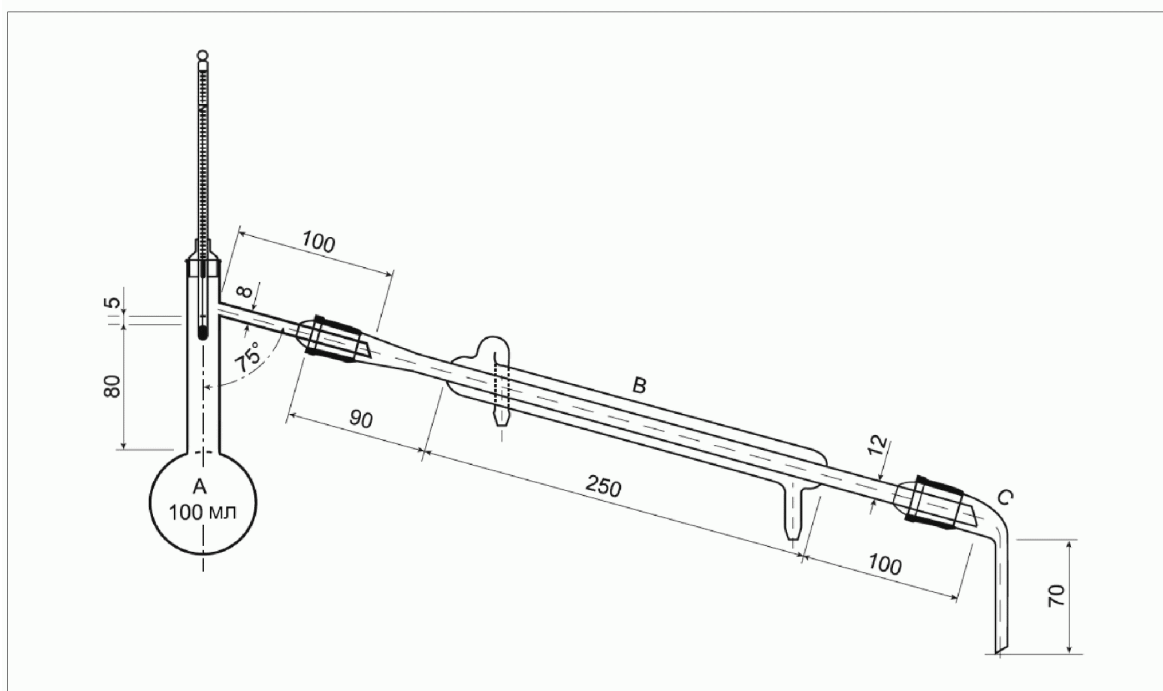


Рисунок 2.1.2.11.-1.

- Прибор для определения температурных пределов перегонки. Размеры приведены в миллиметрах.

Методика. 50,0 мл испытуемой жидкости и несколько кусочков пористого керамического материала помещают в колбу (А). Для сбора отгона используют цилиндр вместимостью 50 мл с

ценой деления 1 мл. Для жидкостей, кипящих при температуре ниже 150 °С, применяют охлаждение циркулирующей водой. Колбу нагревают таким образом, чтобы быстро достичь кипения, и отмечают температуру, при которой в цилиндр поступает первая капля отгона. Устанавливают нагревание, которое обеспечивает скорость перегонки от 2 до 3 мл в минуту, и отмечают температуру, при которой вся жидкость или некоторая ее фракция, объем которой измеряют при температуре 20 °С, отогнаны.

Вносят поправку в наблюдаемую температуру для приведения к нормальному давлению по формуле:

$$t_1 = t_2 + k(101,3 - b),$$

где: t_1 - исправленная температура;

t_2 - наблюдаемая температура при атмосферном давлении b ;

k - поправочный коэффициент в соответствии с [таблицей 2.1.2.11.-1](#), если не указано иного;

b - барометрическое давление во время перегонки, в килопаскалях.

Таблица 2.1.2.11.-1. - Коэффициент поправки для приведения к нормальному давлению

Температура перегонки	Поправочный коэффициент k
До 100 °С	0,30
Свыше 100 °С до 140 °С	0,34
Свыше 140 °С до 190 °С	0,38
Свыше 190 °С до 240 °С	0,41
Свыше 240 °С	0,45

201020012-2019

2.1.2.12. Температура кипения

Точкой кипения называют скорректированную температуру, при которой давление паров жидкости равно 101,3 кПа.

Прибор. В данном случае используют тот же прибор, что и для определения пределов перегонки ([2.1.2.11.](#)), за исключением того, что термометр вводят в горло колбы таким образом, чтобы нижний конец шарика термометра был на уровне нижнего конца горла перегонной колбы, и чтобы сама колба располагалась на пластине из изолирующего материала со сквозным отверстием диаметром 35 мм.

Методика. 20 мл испытуемой жидкости и несколько кусочков пористого материала помещают в колбу (А). Колбу нагревают таким образом, чтобы быстро достичь кипения, и отмечают температуру, при которой жидкость начинает вытекать из отводной трубки в холодильник.

Вносят поправку в наблюдаемую температуру для приведения к нормальному давлению по формуле:

$$t_1 = t_2 + k(101,3 - b),$$

где: t_1 - исправленная температура;

t_2 - наблюдаемая температура при атмосферном давлении b ;

k - поправочный коэффициент в соответствии с [таблицей 2.1.2.11.-1](#);

b - барометрическое давление во время перегонки, в килопаскалях.

201020013-2019

2.1.2.13. Определение воды методом отгонки

Прибор (рисунок 2.1.2.13.-1) состоит из стеклянной круглодонной колбы (А), соединенной трубкой (D) с цилиндрической трубкой (В), снабженной градуированным приемником (Е) и обратным холодильником (С). Цена деления приемника (Е) 0,1 мл. Для соответствующего нагревания целесообразно использовать электрический нагреватель с реостатом или масляную баню. Верхняя часть колбы и соединительная трубка могут быть покрыты теплоизоляцией.

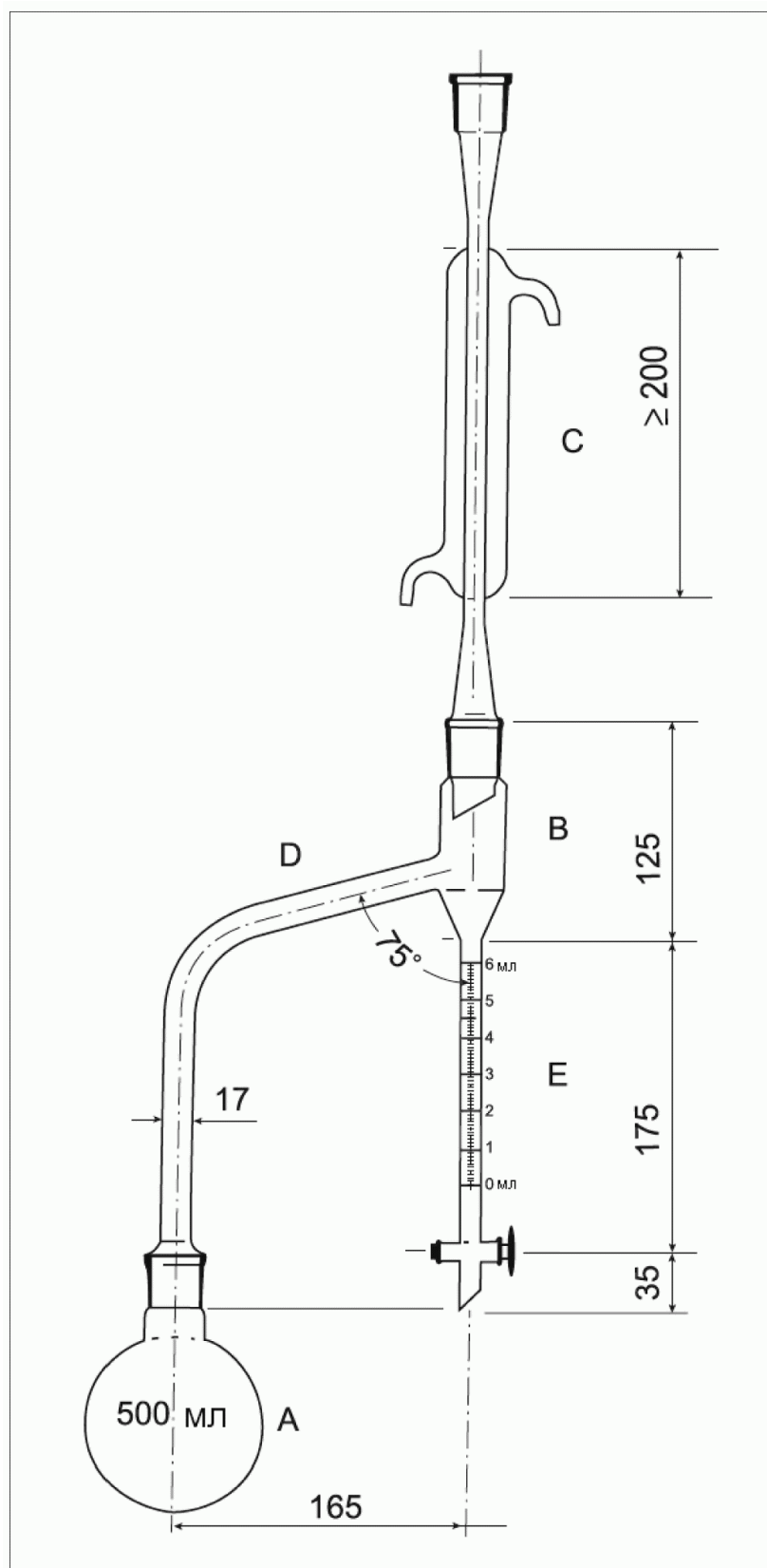


Рисунок 2.1.2.13.-1. - Прибор для определения воды методом отгонки. Размеры приведены в миллиметрах.

Методика. Приемник и холодильник прибора очищают, промывают водой и высушивают.

200 мл толуола Р и около 2 мл воды Р помещают в сухую колбу и перегоняют в течение 2 ч.

Колбу охлаждают в течение 30 мин и записывают объем воды с точностью до 0,05 мл. В колбу помещают количество вещества, отвешенного с точностью до 1%, которое содержит приблизительно от 2 до 3 мл воды. Если вещество имеет пастоподобную консистенцию, его взвешивают на кусочке металлической фольги. В колбу вносят несколько кусочков пористого материала и осторожно нагревают в течение 15 мин. Когда толуол начнет кипеть, отгоняют со скоростью около двух капель в секунду, пока большая часть воды не отгонится, а затем увеличивают скорость отгонки до четырех капель в секунду.

Когда вода отгонится полностью, внутреннюю трубку холодильника промывают толуолом Р. Нагревание продолжают еще 5 мин, затем нагреватель убирают, дают приемнику охладиться до комнатной температуры и стряхивают все капли воды, которые находятся на стенках приемника. После полного разделения воды и толуола записывают объем воды и определяют ее содержание в миллилитрах на килограмм по формуле:

$$\frac{1000(n_2 - n_1)}{m},$$

где: m - масса испытуемого образца, в граммах;

n_1 - объем воды, определенный при первом отгоне, в миллилитрах;

n_2 - общий объем отогнанной воды, определенный в обоих отгонах, в миллилитрах.

201020014-2019

2.1.2.14. Температура плавления - капиллярный метод

Температура плавления, определенная капиллярным методом, представляет собой температуру, при которой последняя твердая частичка уплотненного столбика вещества в капиллярной трубке переходит в жидкую фазу.

Если есть указание в частной фармакопейной статье, тот же прибор и методику применяют для определения других показателей, таких, как образование мениска или диапазона плавления, характеризующих поведение вещества при плавлении.

Прибор. Составными частями прибора являются:

- подходящий стеклянный сосуд, содержащий жидкость (например, воду, вазелиновое или силиконовое масло), используемый в качестве бани и оснащенный подходящим устройством для нагрева;

- устройство для перемешивания, обеспечивающее однородную температуру внутри бани;

- термометр с меткой погружения и ценой деления не более 0,5 °С. Разность между верхним и нижним делениями термометра в области измеряемой температуры - не более 100 °С;

- запаянные с одного конца капиллярные трубки из бесщелочного прочного стекла диаметром от 0,9 мм до 1,1 мм и толщиной стенок от 0,10 мм до 0,15 мм.

Методика. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье тонкоизмельченное вещество сушат в вакууме над силикагелем безводным Р в течение 24 ч. Достаточное количество вещества помещают в капиллярную трубку до получения уплотненного столбика высотой от 4 мм до 6 мм.

Повышают температуру бани до температуры приблизительно на 10 °С ниже

предполагаемой температуры плавления и затем продолжают нагревание со скоростью около 1 °С/мин. Когда температура достигнет значения на 5 °С ниже предполагаемой температуры плавления, помещают капиллярную трубку с веществом в прибор. Для описанного выше прибора капиллярную трубку помещают таким образом, чтобы ее запаянный конец располагался около центра шарика термометра, метка погружения которого находится на уровне поверхности жидкости. Отмечают температуру, при которой последняя твердая частичка переходит в жидкую фазу.

Калибровка прибора. Для калибровки прибора используют подходящие вещества, пригодные для этих целей.

Допускается применение других приборов (например, как указано в [статье 2.1.2.42.](#)), использующих капиллярный метод, если показано, что прецизионность и правильность измерений будут не хуже, чем в случае применения прибора, описанного выше.

201020015-2019

2.1.2.15. Температура плавления - открытый капиллярный метод

Данный метод используют для определения температуры плавления (также известной как температура сдвига или подъема, либо температура разжижения) некоторых веществ.

Используют стеклянную капиллярную трубку, открытую с обоих концов, длиной около 80 мм, наружным диаметром от 1,4 мм до 1,5 мм и внутренним диаметром от 1,0 мм до 1,2 мм.

Вещество, предварительно обработанное, как указано в частной фармакопейной статье, помещают в каждую из пяти капиллярных трубок в количестве, достаточном для формирования в каждой трубке столбика высотой около 10 мм. Трубки выдерживают определенное время при температуре, указанной в частной фармакопейной статье.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье вещества с воскообразной консистенцией осторожно полностью расплавляют на водяной бане перед заполнением капиллярных трубок. Трубки выдерживают в течение 2 ч при температуре от 2 °С до 8 °С.

Прикрепляют одну из капиллярных трубок к термометру с ценой деления 0,5 °С таким образом, чтобы вещество находилось в непосредственной близости к шарика термометра. Термометр с прикрепленной капиллярной трубкой помещают в стакан так, чтобы расстояние между дном стакана и нижней частью шарика термометра составляло 1 см. Стакан наполняют водой таким образом, чтобы высота слоя составляла 5 см. Повышают температуру воды со скоростью 1 °С/мин.

За температуру плавления принимают температуру, при которой вещество начинает подниматься по капиллярной трубке.

Повторяют эту операцию с четырьмя другими капиллярными трубками и рассчитывают результат как среднее из пяти показаний.

201020016-2019

2.1.2.16. Температура плавления - метод мгновенного плавления

Температуру плавления по методу мгновенного плавления рассчитывают по формуле:

$$\frac{t_1 + t_2}{2},$$

где: t_1 - первая температура, определяемая в условиях, приведенных ниже;

t_2 - вторая температура, определяемая в условиях, приведенных ниже.

Прибор. Прибор состоит из металлического блока, изготовленного из материала, обладающего высокой теплопроводностью и не взаимодействующего с испытуемым веществом, например, из латуни. Верхняя поверхность блока должна быть плоской и тщательно отполированной. Блок равномерно нагревают по всей массе газовой горелкой с микрорегулировкой или электрическим нагревателем с тонкой регулировкой. Блок имеет достаточно широкую цилиндрическую полость для размещения термометра, который должен находиться в одном и том же положении как при калибровке, так и при определении температуры плавления испытуемого вещества. Цилиндрическая полость размещена параллельно отполированной верхней поверхности блока и на расстоянии около 3 мм от нее. Прибор калибруют, используя подходящие вещества с известной температурой плавления.

Методика. Блок быстро нагревают до температуры на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и затем устанавливают скорость нагревания около 1 °С/мин. Несколько частиц тонко измельченного вещества, высушенного в вакууме над силикагелем безводным Р в течение 24 ч, бросают через равные промежутки времени на поверхность блока в непосредственной близости от шарика термометра, очищая поверхность после каждого испытания. Записывают температуру t_1 , при которой вещество плавится мгновенно при соприкосновении с металлом. Останавливают нагревание. Во время охлаждения через равные временные промежутки бросают несколько частичек вещества на поверхность блока, очищая ее после каждого испытания. Записывают температуру t_2 , при которой вещество прекращает мгновенно плавиться при соприкосновении с металлом.

Калибровка прибора. Для калибровки прибора используют подходящие вещества, пригодные для этих целей.

201020017-2019

2.1.2.17. Температура затвердевания

Температура затвердевания представляет собой максимальную температуру, при которой происходит затвердевание переохлажденной жидкости.

Прибор. Прибор (рисунок 2.1.2.17.-1) состоит из пробирки для проведения определения диаметром около 25 мм и длиной около 150 мм, помещенной вовнутрь другой пробирки диаметром около 40 мм и длиной около 160 мм. Внутренняя пробирка закрыта пробкой, снабженной термометром длиной около 175 мм с ценой деления 0,2 °С, который закреплен таким образом, чтобы ртутный шарик находился на уровне около 15 мм от дна пробирки. В пробке имеется отверстие, через которое проходит вал мешалки, изготовленный из стеклянного стержня или другого подходящего материала, загнутый на конце под прямым углом в виде петли, внешний диаметр которой около 18 мм. Внутреннюю пробирку вместе с внешней пробиркой размещают в центре сосуда вместимостью 1 л, в который помещают подходящую охлаждающую жидкость, уровень которой находится в пределах не ниже 20 мм от верхнего края сосуда. Охлаждающая баня также должна быть снабжена термометром.

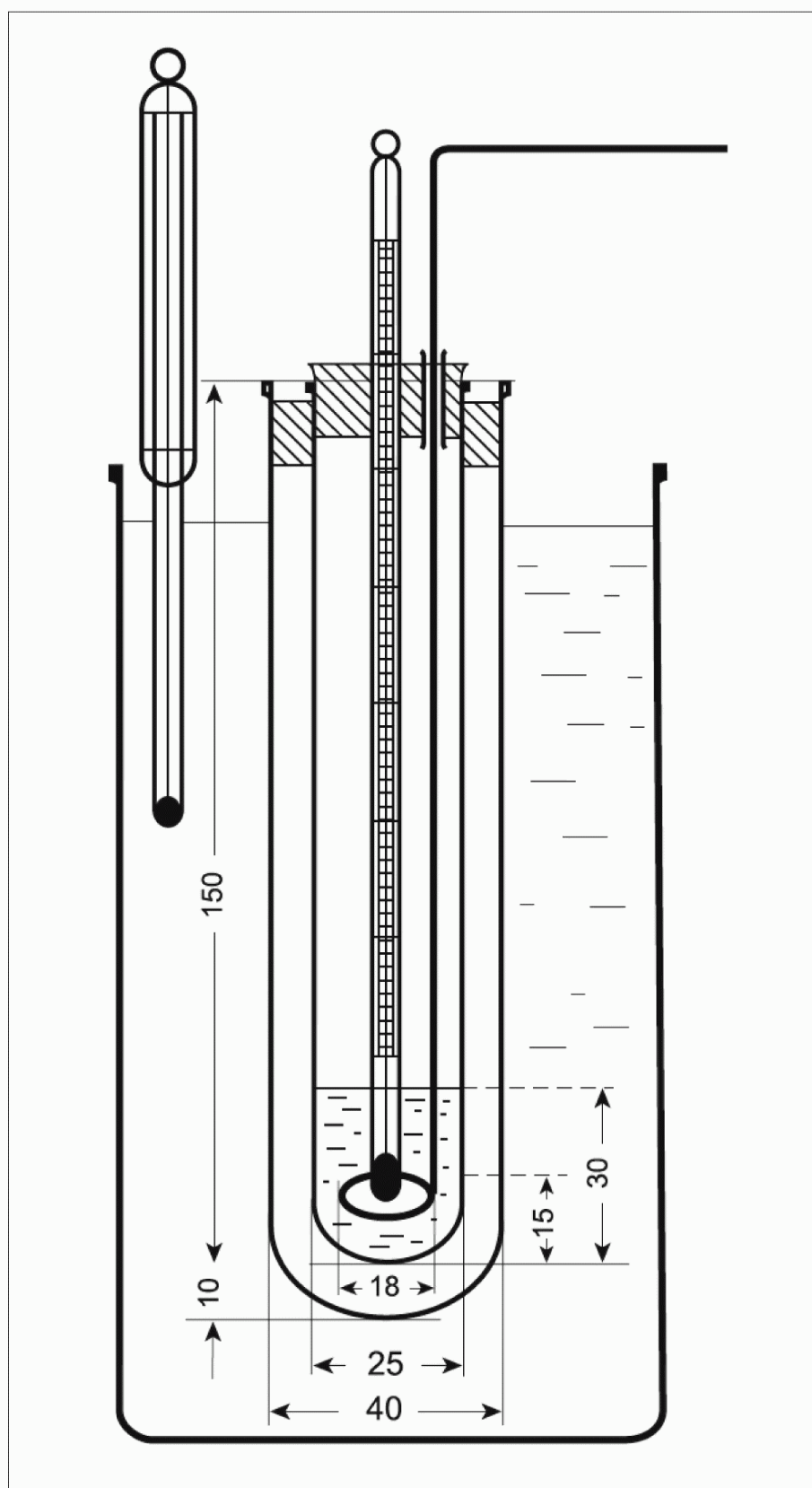


Рисунок 2.1.2.17.-1. - Прибор для определения температуры затвердевания. Размеры приведены в миллиметрах.

Методика. Во внутреннюю пробирку помещают достаточное количество жидкости или предварительно расплавленного вещества, чтобы покрыть ртутный шарик термометра (ртутный шарик термометра должен находиться посередине слоя испытуемого вещества), и при быстром

охлаждении определяют приблизительную температуру затвердевания. Внутреннюю пробирку помещают в водяную баню с температурой на 5 °С выше приблизительно определенной температуры до полного расплавления кристаллов. Затем заполняют сосуд водой или насыщенным раствором натрия хлорида с температурой на 5 °С ниже ожидаемой температуры затвердевания. Внутреннюю пробирку вместе с внешней помещают в сосуд, убеждаются в наличии центров кристаллизации и тщательно перемешивают испытуемый образец в течение затвердевания. Отмечают наиболее высокую температуру, наблюдаемую во время затвердевания.

201020018-2019

2.1.2.18. Амперометрическое титрование

Амперометрическое титрование является методом количественного анализа, при котором конечная точка титрования определяется по изменению тока между погруженными в анализируемый раствор электродами в зависимости от количества прибавляемого титранта. Один из электродов - индикаторный, второй - электрод сравнения, обладающий постоянным потенциалом. Напряжение, накладываемое на электроды, должно быть таким, чтобы потенциал индикаторного электрода обеспечивал предельный диффузионный ток, обусловленный разрядом электрохимически активных соединений, участвующих в титриметрической реакции.

Разновидностью метода является использование пары идентичных индикаторных электродов небольшой поверхности (обычно платиновые или золотые), находящихся под напряжением, достаточным для протекания катодного и анодного процессов при наличии в растворе окислительно-восстановительной пары. Это вид титрования рекомендуется при йодометрическом и нитритометрическом определении, а также при определении воды по методу К. Фишера.

Оборудование. Прибор для амперометрического титрования состоит из источника постоянного тока с регулируемым напряжением, микроамперметра и электродной пары. В качестве индикаторного электрода обычно используют инертные электроды - платиновый, золотой, ртутный капельный, графитовый или стеклоуглеродный, а также сделанный из этих материалов вращающийся дисковый электрод. В качестве электрода сравнения обычно используют каломельный или хлорсеребряный электрод.

При титровании в средах с большим сопротивлением может использоваться трехэлектродная схема. Напряжение накладывается на индикаторный и вспомогательный электроды, а требуемый потенциал индикаторного электрода устанавливается относительно электрода сравнения.

Методика. При амперометрическом титровании устанавливают потенциал индикаторного электрода, обеспечивающий протекание электрохимической реакции, и регистрируют величину тока в зависимости от количества прибавленного титранта. Титрование продолжают после достижения предполагаемой точки эквивалентности. По меньшей мере, три точки с двух сторон от точки эквивалентности должны лежать на прямой. Конечная точка титрования является точкой пересечения двух прямых.

При амперометрическом титровании с двумя индикаторными электродами регистрируют всю кривую титрования и используют для определения конечной точки титрования.

Перечень параметров, указываемых в частных фармакопейных статьях. Конкретные параметры - тип индикаторного электрода, потенциал индикаторного электрода (или разность потенциалов двух индикаторных электродов), электрод сравнения, массу анализируемого вещества, тип и концентрацию титранта - указывают в частных фармакопейных статьях.

2.1.2.19. Потенциометрическое титрование

При потенциометрическом титровании (объемном титровании с потенциометрическим определением конечной точки) конечную точку определяют путем регистрации изменения потенциала между 2 электродами (либо 1 индикаторный электрод и 1 электрод сравнения, либо комбинированный электрод), погруженными в испытуемый раствор, как функции добавленного объема титранта.

Прибор. Прибор представляет собой милливольтметр. Могут быть использованы коммерчески доступные автоматические титраторы, эксплуатируемые в соответствии с инструкциями заводов-изготовителей, с использованием электродов, рекомендуемых для описываемого типа титрования.

В зависимости от природы определяемого вещества подбирают подходящий индикаторный электрод, который может быть стеклянным или металлическим (например, платиновым, золотым или серебряным).

Для кислотно-основных титрований обычно используют комбинированные стеклянные электроды.

Метод. Раствор образца готовят, как указано в частной фармакопейной статье. Добавляют подходящие аликвоты титранта, уделяя особое внимание скорости добавления и величине шага около конечной точки. Титрование продолжают сверх предполагаемой конечной точки для ее четкого определения.

Конечная точка титрования соответствует максимальному изменению потенциала на графике зависимости значения потенциала от объема титранта, и выражается как соответствующий объем титранта. Определению конечной точки может способствовать регистрация первой или второй производной.

При потенциометрическом титровании слабой кислоты или основания с использованием неводных растворителей при необходимости проводят либо контрольный опыт, либо предварительно нейтрализуют смесь растворителей. В случае если использование для этих целей потенциометрического детектирования не целесообразно, смесь растворителей может быть предварительно нейтрализована путем титрования с использованием подходящего индикатора. Некоторые примеры приведены в таблице 2.1.2.19.-1.

Таблица 2.1.2.19.-1. - Индикаторы, подходящие для нейтрализации смеси растворителей

Титрант	Индикатор
Хлорная кислота	Кристаллического фиолетового раствор Р
Тетрабутиламмония гидроксид	3 г/л раствор тимолового синего Р в метаноле Р
Натрия гидроксида этанольный раствор	Тимолфталеина раствор Р

2.1.2.20. Флуориметрия

Флуориметрия - метод анализа, основанный на измерении интенсивности флуоресценции,

излучаемой испытуемым веществом, относительно флуоресценции, излучаемой стандартным образцом.

Метод. Испытуемое вещество растворяют в растворителе или смеси растворителей, указанных в частной фармакопейной статье. Полученный раствор помещают в кювету или камеру флуориметра и облучают возбуждающим светом, имеющим как можно большую монохроматичность, при длине волны, указанной в частной фармакопейной статье.

Измеряют интенсивность испускаемого света под углом 90° относительно возбуждающего света после прохождения сквозь фильтр, избирательно пропускающий свет с длиной волны максимальной флуоресценции. Могут быть использованы и другие типы приборов при условии получения аналогичных результатов.

При проведении количественных определений в прибор помещают растворитель или смесь растворителей, используемые для растворения испытуемого вещества, и устанавливают регистрирующее устройство прибора на нулевое значение. Затем помещают стандартный раствор и устанавливают чувствительность прибора таким образом, чтобы отклик показаний был больше 50. Если другое регулирование было проведено с изменением ширины щели, повторно устанавливают регистрирующее устройство прибора на нулевое значение и снова измеряют интенсивность флуоресценции стандартного раствора. Затем в прибор помещают испытуемый раствор с неизвестной концентрацией и регистрируют показания прибора. Концентрацию (c_x) испытуемого вещества в растворе рассчитывают по формуле:

$$c_x = \frac{I_x c_s}{I_s},$$

где: c_x - концентрация испытуемого раствора;

c_s - концентрация стандартного раствора;

I_x - интенсивность флуоресценции испытуемого раствора;

I_s - интенсивность флуоресценции стандартного раствора.

Если значения интенсивности флуоресценции не строго пропорциональны значениям концентрации растворов, измерения могут проводиться с использованием калибровочного графика.

В некоторых случаях измерения могут проводиться с использованием фиксированного стандарта (например, флуоресцирующего стекла или раствора флуоресцирующей жидкости). В таких случаях концентрация испытуемого вещества может определяться с использованием калибровочного графика, построенного в тех же условиях.

201020021-2019

2.1.2.21. Атомно-эмиссионная спектрометрия

ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП

Атомная эмиссия - процесс испускания электромагнитного излучения возбужденными атомами или ионами. В атомно-эмиссионной спектрометрии испытуемый образец подвергается воздействию достаточно высоких температур, вызывающих как диссоциацию на атомы, так и значительное количество соударений, приводящих к возбуждению и ионизации атомов испытуемого образца. Атомы и ионы, будучи в возбужденном состоянии, способны возвращаться в основное энергетическое состояние с передачей тепловой или излучающей энергии и

испусканием (эмиссией) электромагнитного излучения. Эмиссионный спектр элемента содержит несколько больше линий, чем соответствующий абсорбционный спектр.

Атомно-эмиссионная спектрометрия - метод определения содержания химического элемента в испытуемом образце посредством измерения интенсивности одной из эмиссионных линий атомного пара элемента. Определение проводят при длине волны, соответствующей выбранной эмиссионной линии.

В данной общей фармакопейной статье рассматривается только пламенная атомизация. Метод атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) описан в другой общей фармакопейной статье.

ПРИБОР

Главными составляющими частями прибора являются:

- система введения и распыления образца;
- пламенный генератор атомного пара;
- монохроматор;
- детектор;
- блок сбора данных.

Для получения пламени могут быть использованы водород, ацетилен, пропан или бутан в сочетании с кислородом или воздухом. Выбор генератора атомного пара является критическим моментом, так как он должен обеспечивать достаточную энергию для возбуждения и распыления атомов. Атомные спектры, полученные с использованием пламенного генератора атомного пара, имеют преимущества, будучи более простыми, по сравнению со спектрами, полученными с использованием генераторов атомного пара других типов, однако основным лимитирующим фактором в его использовании является недостаточная мощность для возбуждения атомов многих элементов. Предпочтительным растворителем для приготовления испытуемых растворов и растворов сравнения является подкисленная вода, но могут быть использованы и органические растворители, если доказано, что они не влияют на стабильность пламени.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Спектральную интерференцию уменьшают или исключают путем выбора для измерения подходящей линии спектра либо подбора ширины щели. Физическую интерференцию корректируют разведением раствора испытуемого образца, подбором матрицы или использованием метода стандартных добавок. Химическую интерференцию уменьшают использованием химических модификаторов или ионизационных буферов.

ЭФФЕКТ ПАМЯТИ

Влияние эффекта памяти, обусловленного осаждением определяемого элемента в приборе, может быть снижено тщательным промыванием прибора между испытаниями, разведением, если это возможно, измеряемых растворов, снижающим таким образом содержание соли, и по возможности быстрым впрыскиванием растворов.

МЕТОД

Определения проводят путем сравнения со стандартными растворами с известными концентрациями определяемого элемента методом калибровочного графика ([метод 1](#)) или

методом стандартных добавок (метод II).

Атомно-эмиссионный спектрометр выводят на режим в соответствии с инструкцией завода-производителя и устанавливают необходимую длину волны. Устанавливают параметры эксперимента (температура пламени, настройка горелки, использование ионного буфера, концентрация растворов), необходимые для определения анализируемого элемента, учитывая матрицу образца. В генератор атомного пара вводят контрольный раствор и настраивают регистрирующее устройство на нулевое значение или на значение контрольного опыта. Вводят раствор сравнения определяемого элемента с наибольшей концентрацией и настраивают прибор так, чтобы получить регистрируемый сигнал в оптимальном диапазоне измерений.

Предпочтительно, чтобы концентрации растворов находились в линейной части калибровочного графика. Если это невозможно, могут быть использованы криволинейные калибровочные графики с применением подходящего программного обеспечения.

На всех этапах проведения испытания рекомендуется по возможности использовать полимерную лабораторную посуду.

МЕТОД I - МЕТОД КАЛИБРОВОЧНОГО ГРАФИКА

Обычно для измерений готовят и используют три раствора сравнения определяемого элемента и контрольный раствор.

Раствор испытуемого образца (испытуемый раствор) готовят, как указано в частной фармакопейной статье. Не менее трех растворов сравнения определяемого элемента готовят так, чтобы диапазон концентраций этих растворов включал ожидаемое значение концентрации определяемого элемента в испытуемом растворе. Для количественного анализа оптимальные значения калибровки должны находиться в диапазоне от 0,7 до 1,3 от ожидаемого содержания определяемого элемента или от предела, указанного в частной фармакопейной статье. Для анализа на содержание примесей оптимальные значения калибровки должны находиться в диапазоне от предела обнаружения до 1,2 от предельного значения для определяемого элемента. Любые реактивы, используемые при приготовлении испытуемого раствора, прибавляют в контрольный раствор и растворы сравнения в таких же количествах, как и в испытуемый раствор.

Вводят растворы, используя одинаковое количество повторов для получения устойчивых результатов.

Расчет. Строят калибровочную кривую зависимости средних значений эмиссии растворов сравнения от концентрации, по которой определяют концентрацию элемента в испытуемом растворе.

МЕТОД II - МЕТОД СТАНДАРТНЫХ ДОБАВОК

Раствор испытуемого образца (испытуемый раствор) готовят, как указано в частной фармакопейной статье. Равные объемы испытуемого раствора помещают не менее чем в три мерные колбы одинакового объема. Во все мерные колбы кроме одной прибавляют пропорционально увеличивающиеся объемы раствора сравнения с известной концентрацией определяемого элемента, получая серию растворов, содержащих устойчиво возрастающие концентрации элемента, значения эмиссии которого, если это возможно, находятся в линейной области калибровочного графика. Доводят содержимое каждой колбы растворителем до метки.

Вводят растворы, используя одинаковое количество повторов для получения устойчивых результатов.

Расчет. Методом наименьших квадратов рассчитывают линейное уравнение графика и по

нему - концентрацию определяемого элемента в испытуемом растворе.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ

Через определенные временные интервалы верифицируют удовлетворительное исполнение методики, описанной в частной фармакопейной статье.

ЛИНЕЙНОСТЬ

Готовят и анализируют не менее четырех растворов сравнения, концентрация которых находится в пределах диапазона калибровки, и контрольный раствор. Проводят не менее пяти измерений.

Используя все полученные данные, рассчитывают калибровочную кривую методом наименьших квадратов. Строят кривую регрессии, отмечая средние значения, измеренные значения и доверительный интервал калибровочного графика. Метод является пригодным при условии соблюдения следующих требований:

- коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99;
- на калибровочном графике погрешности каждого калибровочного уровня должны быть распределены случайным образом.

Рассчитывают среднее значение и относительное стандартное отклонение для наименьшего и наибольшего калибровочного уровня.

В случае если отношение рассчитанного стандартного отклонения наименьшего и наибольшего калибровочного уровня менее 0,5 или более 2,0, то более точная оценка калибровочного графика может быть получена с использованием взвешенной линейной регрессии. Линейная и квадратичная весовая функции применяются к полученным данным для нахождения наиболее подходящей для использования весовой функции. Если средние значения при сравнении с калибровочным графиком проявляют отклонение от линейности, используют двухмерную линейную регрессию.

ПРАВИЛЬНОСТЬ

Предпочтительно верифицировать правильность с использованием сертифицированных стандартных образцов. Если это невозможно, проверяют открываемость.

Открываемость. В случае методик количественного определения открываемость должна быть от 90% до 110%. Для других определений, например для определения следовых количеств элемента, открываемость должна быть от 80% до 120% от теоретического значения. Открываемость может быть определена с использованием подходящего раствора сравнения (матриксного раствора), содержащего известное количество определяемого элемента (средняя концентрация калибровочного графика).

ПОВТОРЯЕМОСТЬ

Повторяемость должна быть не более 3% для количественного определения и не более 5% для испытания на содержание примесей.

ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Удостоверяются, что предел количественного определения (например, определенный с использованием приближения 10σ) ниже измеряемого значения.

2.1.2.22. Атомно-абсорбционная спектрометрия

ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП

Атомная абсорбция - процесс поглощения электромагнитного излучения специфической длины волны атомом в основном состоянии с переходом в возбужденное состояние. Атомы в основном состоянии поглощают энергию с резонансной частотой, и вследствие такого резонансного поглощения электромагнитное излучение ослабляется. Поглощенная энергия фактически прямо пропорциональна количеству присутствующих атомов.

Данная общая фармакопейная статья приводит общую информацию и определяет порядок действия при определении элементов атомноабсорбционной спектрометрией либо с помощью атомизации с использованием пламени, электротермического испарения в графитовой печи, получения гидридов, либо способом холодного пара для определения ртути.

Атомно-абсорбционная спектрометрия - техника определения концентрации элемента в испытуемом образце путем измерения поглощения электромагнитного излучения атомным паром элемента испытуемого образца. Испытание проводят при длине волны одной из линий поглощения (резонансных линий) определяемого элемента. Количество поглощенного излучения, в соответствии с законом Бугера - Ламберта - Бера, пропорционально концентрации элемента.

ПРИБОР

Основными составляющими частями прибора являются:

- источник излучения;
- система введения и распыления образца;
- атомизатор;
- монохроматор или полихроматор;
- детектор;
- блок сбора данных.

Прибор обычно оснащают системой коррекции фона. В качестве источника излучения используют лампы с полым катодом (ЛПК, HCL - hollow-cathodelamp) и безэлектродные газоразрядные лампы (БЭГЛ, EDL - electrodeless-dischargelamp). Излучение таких ламп имеет спектр определяемого элемента, состоящий из очень узких линий с полушириной около 0,002 нм.

Существует три типа атомизаторов:

- Пламенный способ

Пламенный атомизатор состоит из системы распыления с пневматическим приспособлением для получения аэрозоля, регулятора газа и горелки. Для получения температуры от 2000 К до 3000 К используют различные смеси горючего газа (пропан, водород и ацетилен) и окислителя (воздух и оксид азота). Конфигурацию горелки адаптируют под используемые газы, скорость подачи газа регулируется. Образцы распыляют, используя подкисленную воду как предпочтительный растворитель для приготовления испытуемых растворов и растворов сравнения. Могут быть использованы и органические растворители, если

гарантировано, что они не влияют на стабильность пламени.

- Способ электротермической атомизации

Основными составляющими электротермического атомизатора являются графитовая трубчатая печь и источник электроэнергии. При использовании графитовой трубчатой печи происходит полная атомизация образца и атомный пар удерживается на пути излучения в течение длительного времени, что улучшает предел определения. Образцы (жидкости и твердые вещества) вводят непосредственно в графитовую трубчатую печь, которая нагревается постепенно по заданной программе, сначала высушивая образец, затем удаляя основные компоненты матрикса путем пиролиза, после чего атомизируя весь определяемый элемент. Очищают печь, нагревая ее до температуры более высокой, чем температура атомизации. Продувание графитовой печи инертным газом во время пиролиза приводит к более качественному процессу атомизации.

- Способ холодного пара и гидридный метод

Атомный пар может быть получен и вне спектрометра. Такой способ получения атомного пара используют в методе холодного пара при определении ртути или для определения таких элементов, образующих гидриды, как мышьяк, сурьма, висмут, селен и олово. В случае определения ртути, атомы генерируют химическим восстановлением с помощью олова хлорида или натрия натрия, после чего атомный пар быстро переносят с помощью инертного газа в холодную кварцевую кювету, расположенную на пути излучения, испускаемого лампой. Гидриды, генерированные таким образом, переносятся с помощью инертного газа в горячую кювету, где они диссоциируют на атомы.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

При измерениях атомной абсорбции могут иметь место химическая, физическая, ионизационная и спектральная интерференции. Химическую интерференцию компенсируют использованием модификаторов матрикса или высвобождающих агентов, либо использованием высоких температур пламени азота оксида - ацетилен. Ионизационную интерференцию компенсируют использованием специальных ионизационных буферов (например, лантановых или цезиевых). Физическую интерференцию, обусловленную высоким содержанием соли или вязкостью, компенсируют, используя разведение образца, посредством метода стандартных добавок или подбором матрикса. Спектральная интерференция происходит при перекрывании резонансных линий, и для ее исключения используют другую резонансную линию. Использование коррекции фона Зеемана также компенсирует спектральную интерференцию и помехи, связанные с поглощением излучения молекулами, особенно при использовании способа электротермической атомизации. Также к спектральной интерференции может приводить использование многоэлементных ламп с полым катодом. Специфическое или неспецифическое поглощение измеряют в спектральном диапазоне, определяемом выбранной шириной щели монохроматора (0,2 - 2 нм).

КОРРЕКЦИЯ ФОНА

Рассеивание и фон увеличивают значение измеряемого поглощения при атомизации пламенем или при электротермической атомизации. Поглощение фоном охватывает широкий диапазон длин волн, в то время как атомы поглощают в очень узких диапазонах порядка 0,005 - 0,02 нм. Поглощение фоном может быть скорректировано использованием контрольного раствора, имеющего точно такой же состав, что и раствор образца, за исключением определяемого элемента, что, однако, часто является неосуществимым. При электротермической атомизации температура пиролиза должна быть подобрана так, чтобы исключить продукты разложения матрикса, вызывающие фоновое поглощение. Коррекция фона может быть проведена также с использованием двух различных источников энергии: лампы с полым катодом,

с помощью которой измеряют общее поглощение (элемент + фон), и дейтериевой лампы с непрерывной эмиссией, с помощью которой измеряют фоновое поглощение. Для коррекции фона сигнал, полученный от дейтериевой лампы, вычитают из сигнала, полученного от лампы с полым катодом. Этот способ лимитирован спектральным диапазоном дейтериевой лампы (от 190 нм до 400 нм). Фоновое поглощение также может быть найдено путем измерения поглощения при двух длинах волн: резонансной линии и длине волны, близкой к резонансной, но при которой не наблюдается поглощения образцом, и последующим вычитанием из поглощения резонансной линии поглощения второй длины волны.

Еще один способ коррекции фона - эффект Зеемана (основан на расщеплении Зеемана линии поглощения в магнитном поле). Данный способ особенно полезен в случае, если фон имеет тонкую структуру, а также позволяет значительно скорректировать фон в диапазоне от 185 нм до 900 нм.

ВЫБОР УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ

После подбора подходящей длины волны и ширины щели для определяемого элемента рассматривают следующие моменты:

- коррекцию неспецифического фонового поглощения;
- необходимость прибавления химических модификаторов или ионизационных буферов к образцу, а также к контрольному раствору и растворам сравнения;
- разведение образца (например, для минимизации физической интерференции);
- детали температурной программы, предварительный нагрев, высушивание, пиролиз, атомизацию, постатомизацию со временем линейного нарастания и временем удерживания;
- расход инертного газа;
- модификаторы матрикса для электротермической атомизации (печь);
- химические восстанавливающие реагенты для определений ртути или других гидридообразующих элементов вместе с температурой кюветы с холодным паром или температуры нагреваемой кюветы;
- технические требования по исполнению печи (камера, платформа Львова и другие).

МЕТОД

Определения проводят путем сравнения со стандартными растворами с известными концентрациями определяемого элемента методом калибровочного графика ([метод I](#)), или методом стандартных добавок ([метод II](#)).

Атомно-абсорбционный спектрометр выводят на режим в соответствии с инструкцией завода-производителя и устанавливают необходимую длину волны. В генератор атомного пара вводят контрольный раствор и настраивают регистрирующее устройство на максимум пропускания. Значение для контрольного раствора может быть определено путем использования растворителя для установки прибора на нулевое значение. Вводят раствор сравнения определяемого элемента с наибольшей концентрацией и настраивают прибор так, чтобы получить максимальный регистрируемый сигнал. Во избежание загрязнения и эффекта памяти тщательно промывают прибор. После завершения анализа прибор промывают водой Р или подкисленной водой.

В случае использования техники ввода твердых проб, все условия проведения испытания

описывают в частной фармакопейной статье.

Предпочтительно, чтобы концентрации растворов находились в линейной части калибровочного графика. Если это невозможно, могут быть использованы криволинейные калибровочные графики с применением подходящего программного обеспечения.

На всех этапах проведения испытания рекомендуется по возможности использовать полимерную лабораторную посуду. Для подготовки образца может потребоваться растворение, разложение (как правило, в микроволновой печи), озонирование или сочетание указанных операций для того, чтобы очистить матрикс образца и/или удалить углеродсодержащие вещества. Если процесс происходит в открытой системе, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, температура прокаливании не должна превышать 600 °С по причине летучести некоторых металлов.

МЕТОД I - МЕТОД КАЛИБРОВОЧНОГО ГРАФИКА

Обычно для измерений готовят и используют три раствора сравнения определяемого элемента и контрольный раствор.

Испытуемый раствор готовят, как указано в частной фармакопейной статье. Не менее трех растворов сравнения определяемого элемента готовят так, чтобы диапазон концентраций этих растворов включал ожидаемое значение концентрации определяемого элемента в испытуемом растворе. Для количественного анализа оптимальные значения калибровки должны находиться в диапазоне от 0,7 до 1,3 от ожидаемого содержания определяемого элемента или от предела, указанного в частной фармакопейной статье. Для анализа на содержание примесей оптимальные значения калибровки должны находиться в диапазоне от предела обнаружения до 1,2 от предельного значения для определяемого элемента. Любые реактивы, используемые при приготовлении испытуемого раствора, прибавляют в контрольный раствор и растворы сравнения в таких же количествах, как и в испытуемый раствор.

Вводят растворы, используя одинаковое количество повторов для получения устойчивых результатов.

Расчет. Строят калибровочную кривую зависимости средних значений поглощения растворов сравнения от концентрации, по которой определяют концентрацию элемента в испытуемом растворе.

МЕТОД II - МЕТОД СТАНДАРТНЫХ ДОБАВОК

Испытуемый раствор готовят, как указано в частной фармакопейной статье. Равные объемы испытуемого раствора помещают не менее, чем в три мерные колбы одинакового объема. Во все мерные колбы кроме одной прибавляют пропорционально увеличивающиеся объемы раствора сравнения с известной концентрацией определяемого элемента, получая серию растворов, содержащих устойчиво возрастающие концентрации определяемого элемента, получая, если это возможно, значения в линейной области кривой. Доводят содержимое каждой колбы растворителем до метки.

Вводят растворы, используя одинаковое количество повторов для получения устойчивых результатов.

Расчет. Методом наименьших квадратов находят линейное уравнение графика и по нему рассчитывают концентрацию определяемого элемента в испытуемом растворе.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ

Через определенные временные интервалы верифицируют удовлетворительное

исполнение методики, описанной в частной фармакопейной статье.

ЛИНЕЙНОСТЬ

Готовят и анализируют не менее четырех растворов сравнения, концентрация которых находится в пределах диапазона калибровки, и контрольный раствор. Проводят не менее пяти измерений.

Используя все полученные данные, рассчитывают калибровочную кривую методом наименьших квадратов. Строят кривую регрессии, отмечая средние значения, измеренные значения и доверительный интервал калибровочного графика. Метод является пригодным при условии соблюдения следующих требований:

- коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99;

- на калибровочном графике погрешности каждого калибровочного уровня должны быть распределены случайным образом.

Рассчитывают среднее значение и относительное стандартное отклонение для наименьшего и наибольшего калибровочного уровня.

В случае если отношение рассчитанного стандартного отклонения наименьшего и наибольшего калибровочного уровня менее 0,5 или более 2,0, может быть получена более точная оценка калибровочного графика с использованием взвешенной линейной регрессии. И линейная, и квадратичная весовая функции применяются к полученным данным для нахождения наиболее подходящей для использования весовой функции. Если средние значения при сравнении с калибровочным графиком проявляют отклонение от линейности, используют двухмерную линейную регрессию.

ПРАВИЛЬНОСТЬ

Предпочтительно верифицировать правильность с использованием сертифицированных стандартных образцов. Если это невозможно, проверяют открываемость.

Открываемость. В случае методик количественного определения открываемость должна быть от 90% до 110%. Для других определений, например для определения следовых количеств элемента, открываемость должна быть от 80% до 120% от теоретического значения. Открываемость может быть определена с использованием подходящего раствора сравнения (матричного раствора), содержащего известное количество определяемого элемента (средняя концентрация калибровочного графика).

ПОВТОРЯЕМОСТЬ

Повторяемость должна быть не более 3% для количественного определения и не более 5% для испытания на содержание примесей.

ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Удостоверяются, что предел количественного определения (например, определенный с использованием приближения 10σ) ниже измеряемого значения.

201020023-2019

2.1.2.23. Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области

Инфракрасные спектрофотометры применяют для записи спектров в области от 4000 см^{-1} до

650 см⁻¹ (от 2,5 мкм до 15,4 мкм), а в некоторых случаях до 200 см⁻¹ (до 50 мкм).

ПРИБОР

Спектрофотометры для записи спектров состоят из подходящего источника излучения, монохроматора или интерферометра и детектора.

В спектрофотометрах с Фурье-преобразованием используется полихроматическое излучение и рассчитывается спектр в заданной области частот путем Фурье-преобразования исходных данных. Также могут быть использованы спектрофотометры, снабженные оптической системой, способной выделять монохроматическое излучение в измеряемой области. Обычно спектр представляется как функция пропускания, т.е. отношения интенсивности прошедшего к падающему на образец излучению. Но также может быть представлен как функция поглощения.

Оптическую плотность (A) определяют как десятичный логарифм обратной величины пропускания (T):

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right),$$

где: $T = \frac{I}{I_0}$;

I_0 - интенсивность излучения, падающего на вещество;

I - интенсивность излучения, прошедшего через вещество.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕКТРОВ ПРОПУСКАНИЯ ИЛИ ПОГЛОЩЕНИЯ

Испытуемый образец готовят по одной из следующих методик.

Жидкости. Жидкости исследуют в форме пленки, находящейся между двумя пластинками, прозрачными для инфракрасного излучения, или в кювете с соответствующей толщиной слоя, также прозрачной для инфракрасного излучения.

Жидкости или твердые вещества в растворе. Готовят раствор испытуемого образца в подходящем растворителе. Выбирают концентрацию вещества и толщину слоя кюветы, позволяющие получить удовлетворительный спектр. Обычно хорошие результаты получают при концентрациях от 10 г/л до 100 г/л и толщине слоя от 0,5 мм до 0,1 мм. Поглощение растворителя компенсируют путем помещения в канал сравнения аналогичной кюветы, содержащей выбранный растворитель. При использовании прибора с Фурье-преобразованием записывают поочередно спектр растворителя и спектр образца, и вычитают поглощение растворителя с учетом коэффициента компенсации.

Твердые вещества. Твердые вещества исследуют в виде суспензий, полученных путем диспергирования в подходящей жидкости, или в твердом состоянии (диски из галогенидов). Если указано в частной фармакопейной статье, формируют пленку из расплавленной массы между двумя пластинами, прозрачными для инфракрасного излучения.

а) Суспензия. Небольшое количество испытуемого вещества растирают с минимальным количеством вазелинового масла Р или другой подходящей жидкости; обычно от 5 мг до 10 мг испытуемого вещества достаточно для получения подходящей суспензии с использованием одной

капли вазелинового масла Р. Полученную суспензию сжимают между двумя пластинками, прозрачными для инфракрасного излучения.

б) Диски. От 1 мг до 2 мг испытуемого вещества растирают с 300 - 400 мг, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, тщательно измельченного и высушенного калия бромида Р или калия хлорида Р. Обычно этих количеств достаточно для получения диска диаметром 10 - 15 мм и спектра соответствующей интенсивности. Если вещество является гидрохлоридом, рекомендуют использовать калия хлорид Р. Смесь тщательно растирают, помещают равномерно в пуансон и прессуют при давлении около 800 МПа ($8 \text{ т}\cdot\text{см}^{-2}$). Диски из нестабильных при обычных атмосферных условиях или гигроскопичных веществ прессуют в вакууме. Причиной образования некачественных дисков могут быть такие факторы, как недостаточное или чрезмерное растирание, влажность или иные примеси в дисперсионной среде и недостаточное измельчение частиц. Диск непригоден для испытания, если он при визуальном осмотре неоднороден по прозрачности или пропускание при 2000 см^{-1} (5 мкм) составляет менее 60% без компенсации при отсутствии специфической полосы поглощения вещества.

Газы. Газы исследуют в кювете, прозрачной для инфракрасного излучения, с длиной оптического пути около 100 мм. Из кюветы откачивают воздух и заполняют ее необходимым газом до требуемого давления через кран или при помощи игольчатого клапана через подходящую газовую линию между кюветой и контейнером с веществом, предназначенным для испытания.

При необходимости, давление в кювете доводят до атмосферного, используя газ, прозрачный для инфракрасного излучения (например, азот Р или аргон Р). Мешающее влияние поглощения воды, углерода диоксида или других атмосферных газов исключают путем помещения в канал сравнения идентичной кюветы, которая либо вакуумирована, либо заполнена газом, прозрачным для инфракрасного излучения.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕКТРОВ ДИФFUЗНОГО ОТРАЖЕНИЯ

Твердые вещества. Смесь испытуемого вещества с тонко измельченным и высушенным калия бромидом Р или калия хлоридом Р растирают в порошок. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, готовят смесь, содержащую около 5% вещества. Смесь растирают, помещают в чашку для образца и записывают спектр отражения.

После математической обработки записанного спектра по функции Кубелка - Мунка может быть получен спектр поглощения вещества.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕКТРОВ НАРУШЕННОГО ПОЛНОГО ВНУТРЕННЕГО ОТРАЖЕНИЯ

Нарушенное полное отражение (включая многократное отражение) касается света, обычно многократно внутренне отраженного пропускающей средой. Существуют приборы, где происходит только одно отражение. Испытуемое вещество помещают на внутренний отражающий элемент (ВОЭ, IRE), например, из алмаза, германия, цинка селенида, таллия бромида - таллия йодида (KRS-5) или из другого подходящего вещества с высоким показателем преломления, и добиваются плотного и однородного контакта со всей поверхностью кристалла внутреннего отражающего элемента с помощью давления или растворяя вещество в подходящем растворителе и высушивая полученный раствор на внутреннем отражающем элементе. Просматривают спектр нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО, ATR).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Образцы испытуемого вещества и стандартного образца готовят по одной и той же методике и записывают спектры в области от 4000 см^{-1} до 650 см^{-1} (от 2,5 мкм до 15,4 мкм) в одних и тех же условиях. Минимумы пропускания (максимумы поглощения) в спектрах испытуемого вещества

должны соответствовать по положению и относительной величине таковым в спектре стандартного образца.

Если спектры, полученные в твердом состоянии, отличаются по положению минимумов пропускания (максимумов поглощения), то испытуемое вещество и стандартный образец обрабатывают одним и тем же способом так, чтобы они кристаллизовались или получались в одной и той же форме, или обрабатывают способом, указанным в частной фармакопейной статье, а затем снимают спектры.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТНЫХ СПЕКТРОВ

Контроль разрешающей способности. В случае приборов с монохроматором записывают спектр пленки полистирола толщиной около 35 мкм. Разность x (см. рисунок 2.1.2.23.-1) между процентом пропускания в максимуме пропускания А при 2870 см^{-1} (3,48 мкм) и минимуме пропускания В при $2849,5\text{ см}^{-1}$ (3,51 мкм) должна быть более 18. Разность y между процентом пропускания в максимуме пропускания С при 1589 см^{-1} (6,29 мкм) и минимуме пропускания D при 1583 см^{-1} (6,32 мкм) должна быть более 10.

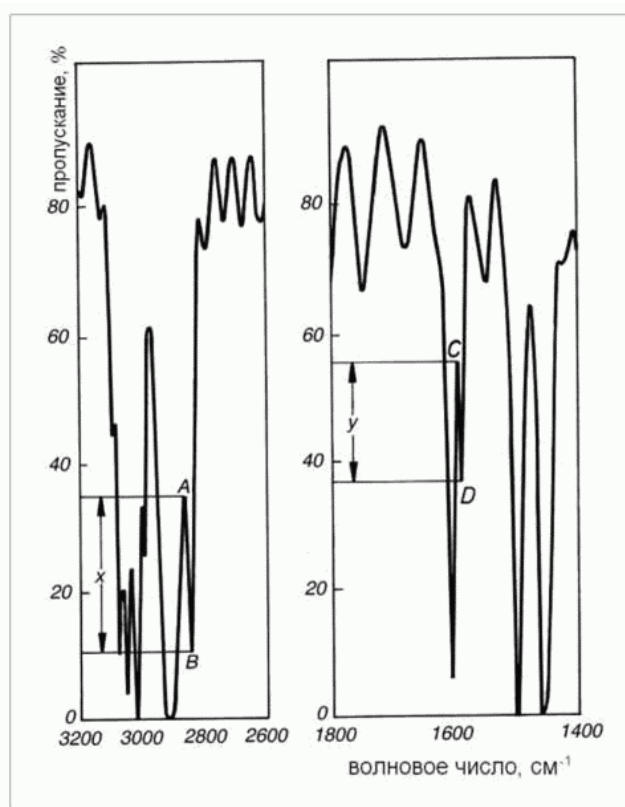


Рисунок 2.1.2.23.-1.

В случае приборов с Фурье-преобразованием устанавливают подходящее разрешение с соответствующей аподизацией, рекомендуемое производителем. Для контроля разрешающей способности используют подходящие методы, например, записывают спектр пленки полистирола толщиной около 35 мкм. Разность между поглощением в минимуме поглощения при 2870 см^{-1} и максимуме поглощения при $2849,5\text{ см}^{-1}$ должна быть более 0,33. Разность между поглощением в минимуме поглощения при 1589 см^{-1} и максимуме поглощения при 1583 см^{-1} должна быть более 0,08.

Типичный спектр полистирола, используемого для проверки разрешающей способности.

Проверка шкалы волновых чисел. Шкала волновых чисел может быть проверена с использованием пленки полистирола, которая имеет минимум пропускания (максимум поглощения) при волновых числах (см^{-1}), приведенных в таблице 2.1.2.23.-1.

Таблица 2.1.2.23.-1. - Минимумы пропускания и допустимые отклонения для пленки полистирола

Минимум пропускания (см^{-1})	Допустимые отклонения (см^{-1})	
	Прибор с монохроматором	Прибор с Фурье-преобразованием
3060,0	+/- 1,5	+/- 1,0
2849,5	+/- 2,0	+/- 1,0
1942,9	+/- 1,5	+/- 1,0
1601,2	+/- 1,0	+/- 1,0
1583,0	+/- 1,0	+/- 1,0
1154,5	+/- 1,0	+/- 1,0
1028,3	+/- 1,0	+/- 1,0

Методика. Испытуемое вещество готовят к испытанию согласно инструкции, приложенной к стандартному спектру/стандартному образцу. Используя условия, при которых проводилась проверка разрешающей способности и получен стандартный спектр, записывают спектр испытуемого вещества.

Положения и относительные величины полос в спектре испытуемого вещества и стандартном спектре должны согласовываться между собой.

Компенсация влияния паров воды и атмосферного углерода диоксида. При использовании приборов с Фурье-преобразованием спектральная интерференция, вызываемая парами воды и диоксидом углерода, компенсируется с использованием подходящих алгоритмов в соответствии с инструкциями производителя. Кроме того, спектры могут быть получены либо на приборах, очищенных соответствующим образом, либо при абсолютно одинаковых условиях записи однолучевого спектра фона и спектра образца.

ПРИМЕСИ В ГАЗАХ

Для анализа примесей используют кювету, прозрачную для инфракрасного излучения и имеющую соответствующую длину оптического пути (например, от 1 м до 20 м). Кювету заполняют так, как указано в [разделе "Газы"](#). Для определения и количественной оценки примесей используют методики, указанные в частных фармакопейных статьях.

201020024-2019

2.1.2.24. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

Определение оптической плотности. Оптическая плотность (A) раствора представляет собой десятичный логарифм обратной величины пропускания (T) для монохроматического излучения и выражается соотношением:

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right),$$

где: $T = \frac{I}{I_0}$;

I_0 - интенсивность падающего монохроматического излучения;

I - интенсивность прошедшего монохроматического излучения.

В отсутствие других физико-химических факторов измеренная оптическая плотность (A) пропорциональна длине пути (b), через который проходит излучение, и концентрации (c) вещества в растворе в соответствии с уравнением:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot b,$$

где: ε - молярный коэффициент поглощения;

b - длина оптического пути, в сантиметрах;

c - концентрация вещества в растворе, в моль на литр.

Величина $A_{1\text{ см}}^{1\%}$ представляет собой удельный показатель поглощения, то есть оптическую плотность раствора вещества с концентрацией 10 г/л в кювете с толщиной слоя 1 см:

$$A_{1\text{ см}}^{1\%} = \frac{10 \cdot \varepsilon}{\text{М.м.}}$$

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье измерение оптической плотности проводят при указанной длине волны с использованием кюветы 1 см. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье измерение проводят по сравнению с тем же растворителем или той же смесью растворителей, в которой растворено вещество. Оптическая плотность растворителя, измеренная против воздуха при указанной длине волны, не должна превышать 0,4 и желательно, чтобы она была менее 0,2. Спектр поглощения представляют таким образом, чтобы оптическая плотность или ее некоторая функция были приведены по оси ординат, а длина волны или некоторая функция от длины волны - по оси абсцисс.

Если в частной фармакопейной статье приводят только одно значение для положения максимума поглощения, то это означает, что полученное значение максимума не должно отличаться от указанного более чем на +/- 2 нм.

Прибор. Спектрофотометры, предназначенные для измерений в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, состоят из оптической системы, выделяющей монохроматическое излучение в области от 200 нм до 800 нм, и устройства для измерения оптической плотности.

Проверка шкалы длин волн. Для проверки шкалы длин волн используют линии водородной или дейтериевой разрядной лампы или линии паров ртути, а также максимумы поглощения гольмия перхлората раствор Р, которые представлены в таблице 2.2.2.24.-1. Допустимое отклонение составляет +/- 1 нм для ультрафиолетового и +/- 3 нм для видимого диапазонов. Также могут быть использованы и другие сертифицированные стандартные образцы.

Таблица 2.1.2.24.-1. Максимумы поглощения (или испускания) для проверки шкалы длин волн

241,15 нм (H α)	404,66 нм (Hg)
253,7 нм (Hg)	435,83 нм (Hg)
287,15 нм (H α)	486,0 нм (D β)
302,25 нм (Hg)	486,1 нм (H β)
313,16 нм (Hg)	536,3 нм (H α)
334,15 нм (Hg)	546,07 нм (Hg)
361,5 нм (H α)	576,96 нм (Hg)
365,48 нм (Hg)	579,07 нм (Hg)

Проверка шкалы оптической плотности. Проверяют значения оптических плотностей, используя подходящие фильтры или калия дихромата раствор Р при длинах волн, указанных в таблице 2.1.2.24.-2. В таблице 2.1.2.24.-2 приведены точные значения удельного показателя поглощения и его допустимые пределы для каждой длины волны. Данные таблицы основаны на допустимой погрешности при измерении поглощения +/- 0,01.

Таблица 2.1.2.24.-2. Значения удельного показателя поглощения и его допустимые пределы

Длина волны, нм	Удельный показатель поглощения	Допустимые пределы
235	124,5	от 122,9 до 126,2
257	144,5	от 142,8 до 146,2
313	48,6	от 47,0 до 50,3
350	107,3	от 105,6 до 109,0
430	15,9	от 15,7 до 16,1

Для проверки шкалы оптических плотностей используют растворы калия дихромата Р, который предварительно сушат при температуре 130 °С до постоянной массы. Для проверки шкалы оптических плотностей при длинах волн 235 нм, 257 нм, 313 нм и 350 нм растворяют (57,0 - 63,0) мг калия дихромата Р в 0,005 М растворе серной кислоты и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Для проверки шкалы оптических плотностей при длине волны 430 нм растворяют (57,0 - 63,0) мг калия дихромата Р в 0,005 М растворе серной кислоты и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Также могут быть использованы и другие сертифицированные стандартные образцы.

Предельный уровень рассеянного света. Рассеянный свет может быть определен при данной длине волны с использованием соответствующих фильтров или растворов. Например, оптическая плотность раствора 12 г/л калия хлорида Р в кювете с толщиной слоя 1 см резко возрастает между 220 нм и 200 нм и имеет значение более 2,0 при 198 нм при использовании воды в качестве компенсационного раствора. Также могут быть использованы и другие сертифицированные стандартные образцы.

Разрешающая способность (для качественного анализа). Если указано в частной фармакопейной статье, то определяют разрешающую способность спектрофотометра следующим

образом. Записывают спектр 0,02% (об/об) раствора толуола Р в гексане Р. Минимально допустимое значение отношения оптической плотности в максимуме поглощения при 269 нм к оптической плотности в минимуме поглощения при 266 нм указывают в частной фармакопейной статье. Также могут быть использованы и другие сертифицированные стандартные образцы.

Ширина спектральной щели (для количественного анализа). В случае использования спектрофотометра с изменяемой шириной спектральной щели при выбранной длине волны возможны погрешности, связанные с шириной этой щели. Для их исключения ширина спектральной щели должна быть малой по сравнению с полушириной полосы поглощения и в то же время должна быть максимально велика для получения высокого уровня I_0 . Таким образом, ширина щели должна быть такой, чтобы дальнейшее ее уменьшение не изменяло величину измеряемой оптической плотности.

Кюветы. Допустимые вариации в толщине слоя используемых кювет должны быть не более +/- 0,005 см. Кюветы, предназначенные для испытуемого и компенсационного растворов, должны иметь одинаковое пропускание (или оптическую плотность) при заполнении одним и тем же растворителем. В противном случае это различие следует учитывать.

Чистка и обращение с кюветами должны быть аккуратными.

ПРОИЗВОДНАЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ

В производной спектрофотометрии используется преобразование исходного спектра поглощения (нулевой порядок) в производные спектры первого, второго и более высоких порядков.

Производный спектр первого порядка представляет собой график зависимости градиента кривой поглощения (скорость изменения оптической плотности с длиной волны ($dA / d\lambda$) от длины волны.

Производный спектр второго порядка представляет собой график зависимости кривизны спектра поглощения от длины волны ($d^2A / d\lambda^2$). Вторая производная при любой длине волны X связана с концентрацией следующим соотношением:

$$\frac{d^2A}{d\lambda^2} = \frac{d^2A_{1\text{ см}}^{1\%}}{d\lambda^2} \cdot \frac{c'b}{10} = \frac{d^2A\varepsilon}{d\lambda^2} \cdot \frac{cb}{10}'$$

где: c' - концентрация поглощающего раствора, в граммах на литр.

Прибор. Используют спектрофотометр, отвечающий указанным выше требованиям и оснащенный аналоговым резистентноемкостным дифференцирующим модулем, цифровым дифференциатором или другими средствами получения производных спектров. Некоторые методы получения производных спектров второго порядка сдвигают их относительно спектра нулевого порядка, что следует учитывать в случае применимости.

Разрешающая способность. Если указано в частной фармакопейной статье, записывают производный спектр второго порядка для раствора 0,02% (об/об) толуола Р в метаноле Р, используя метанол Р в качестве компенсационного раствора. На спектре должен присутствовать небольшой отрицательный экстремум, расположенный между двумя большими отрицательными экстремумами при 261 нм и 268 нм, соответственно, как показано на рисунке 2.1.2.24.-1. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье отношение A/B (см. рисунок 2.1.2.24.-1) должно быть не менее 0,2.

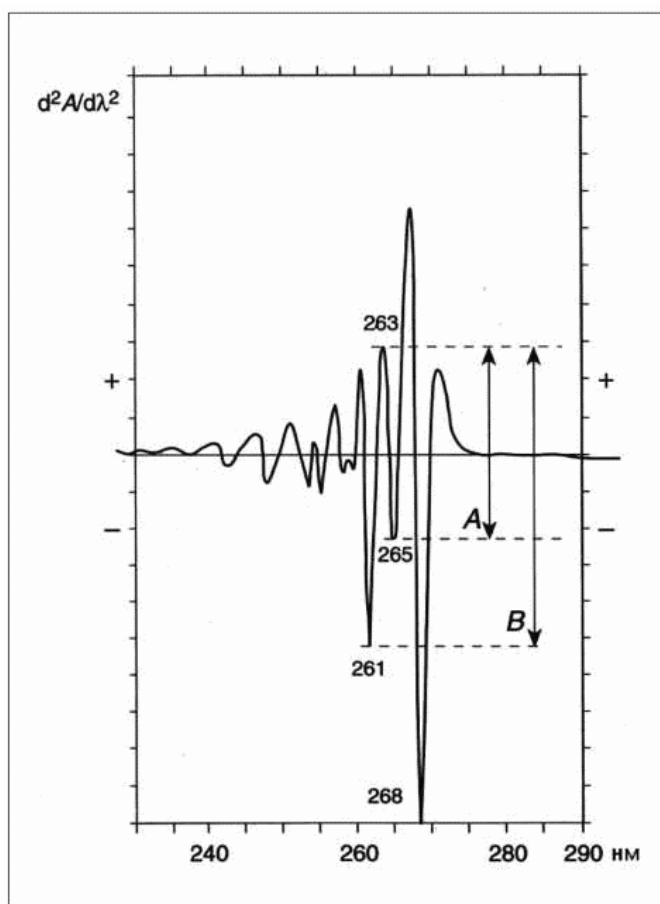


Рисунок 2.1.2.24.-1. - Производный спектр второго порядка раствора 0,02% (об/об) толуола Р в метаноле Р

Методика. Готовят раствор испытуемого вещества, устанавливают различные инструментальные характеристики в соответствии с инструкцией к прибору и рассчитывают количество определяемого вещества, как указано в частной фармакопейной статье.

201020025-2019

2.1.2.25. Бумажная хроматография

Бумажная хроматография представляет собой метод разделения, основанный на перемещении подвижной фазы по капиллярам и поверхности фильтровальной бумаги.

Неподвижной фазой является бумага или вещества, предварительно нанесенные на ее волокна. Механизм хроматографии на бумаге может быть распределительным или адсорбционным. Перемещение подвижной фазы происходит либо только под действием капиллярных сил (восходящая бумажная хроматография), либо под действием капиллярных сил и силы тяжести (нисходящая бумажная хроматография).

При хроматографировании определяемые вещества образуют на бумаге зоны адсорбции в виде круглых или овальных пятен или полос в зависимости от способа нанесения (в точку или полосой).

Подвижность вещества при хроматографировании характеризуется коэффициентом замедления (R_f) (общая фармакопейная [статья 2.1.2.36](#). Хроматографические методы разделения). (в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Бумажная хроматография может использоваться для идентификации, испытания на чистоту и количественное определение.

ВОСХОДЯЩАЯ БУМАЖНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Оборудование. Оборудование состоит из стеклянной камеры, по размеру соответствующей используемой хроматографической бумаге, с плотно пришлифованной крышкой. В верхней части камеры имеется специальное приспособление, удерживающее в подвешенном состоянии хроматографическую бумагу и способное опускать ее при закрытой камере. На дно камеры помещают лодочку с подвижной фазой, в которую опускают конец бумаги. Хроматографическую бумагу, представляющую собой подходящую фильтровальную бумагу, разрезают в направлении ее текстуры на полосы достаточной длины и шириной не менее 2,5 см.

Методика. Лодочку заполняют подвижной фазой до образования слоя глубиной 2,5 см. При указании в частной фармакопейной статье между стенками камеры и лодочки помещают хроматографическую бумагу. Для насыщения камеру закрывают крышкой и выдерживают обычно в течение 24 ч при температуре от 20 °С до 25 °С. Камеру термостатируют при данной температуре в течение всего испытания. Отступив от края 3 см, на хроматографической бумаге карандашом проводят горизонтальную линию (линия старта), на которую микропипеткой наносят объем раствора в соответствии с описанием в частной фармакопейной статье. Поскольку диаметр пятна не должен превышать 10 мм, большой объем раствора наносят в несколько приемов, позволяя каждой порции высохнуть перед следующим нанесением. При совместном хроматографировании нескольких растворов расстояние между пятнами на линии старта должно быть не менее 3 см. Бумагу помещают в камеру, закрывают ее крышкой и выдерживают в течение 1 ч 30 мин. Хроматографируют в течение времени или до расстояния, указанных в частной фармакопейной статье. Хроматограмму вынимают из камеры, сушат на воздухе. Хроматографическую бумагу защищают от яркого света в течение всего процесса разделения.

НИСХОДЯЩАЯ БУМАЖНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Оборудование. Оборудование состоит из стеклянной камеры, по размеру соответствующей используемой хроматографической бумаге, с плотно пришлифованной крышкой. В центре крышки должно быть отверстие диаметром около 1,5 см, закрытое тяжелой стеклянной пластиной или пробкой. В верхней части камеры подвешивают лодочку для подвижной фазы. На каждой стороне лодочки параллельно и чуть выше ее верхних краев устанавливают два стеклянных регулирующих стержня, удерживающих бумагу таким образом, чтобы она не соприкасалась со стенками камеры. Хроматографическую бумагу, представляющую собой подходящую фильтровальную бумагу, разрезают в направлении ее текстуры на полосы достаточной длины и шириной не менее 2,5 см и не более длины лодочки.

Методика. На дно камеры помещают указанную в частной фармакопейной статье подвижную фазу до образования слоя глубиной 2,5 см, закрывают крышкой и выдерживают в течение 24 ч при температуре от 20 °С до 25 °С. Камеру термостатируют при данной температуре в течение всего испытания. Карандашом проводят линию старта на одном конце бумаги, отступив от ее края на такое расстояние, чтобы линия находилась на несколько сантиметров выше регулирующего стержня и была параллельна ему после закрепления конца бумаги в лодочке. Остальная часть листа бумаги должна свободно свисать над регулирующим стержнем. На линию старта микропипеткой наносят указанный в частной монографии объем раствора. Поскольку диаметр пятна не должен превышать 10 мм, большой объем раствора наносят в несколько приемов, позволяя каждой порции высохнуть перед следующим нанесением. При совместном хроматографировании нескольких растворов расстояние между пятнами на линии старта должно быть не менее 3 см.

Хроматограмму помещают в камеру, закрывают ее крышкой и выдерживают в течение 1 ч 30 мин. Затем через отверстие в крышке заполняют лодочку подвижной фазой, закрывают

отверстие и хроматографируют в течение времени или до расстояния, указанных в частной фармакопейной статье. Хроматограмму вынимают из камеры и сушат на воздухе. В процессе разделения хроматографическую бумагу защищают от яркого света.

201020026-2019

2.1.2.26. Тонкослойная хроматография

Тонкослойная хроматография (ТСХ) представляет собой метод разделения, основанный на процессах адсорбции, распределения, ионного обмена или на их комбинации и осуществляется посредством перемещения в тонком слое (неподвижной фазе) определяемых веществ (аналитов), растворенных в растворителе или в соответствующей смеси растворителей (подвижной фазе). неподвижная фаза состоит из подходящего материала, нанесенного в виде тонкого слоя и зафиксированного на подложке (пластинке) из стекла, металла или полимера. Перед хроматографированием растворы определяемых веществ наносят на пластинку.

Усовершенствованный метод, позволяющий достигать лучших показателей чувствительности и эффективности разделения за счет использования специальных пластинок с более мелким размером частиц сорбента, носит название высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ).

ОБОРУДОВАНИЕ

Пластинки. Хроматографирование проводят с использованием пластинок, полученных в соответствии с указаниями общей фармакопейной [статье 2.2.1.1](#). Реактивы. При описании испытаний размер частиц силикагеля указывается после его названия.

Предварительная подготовка пластинок. При необходимости перед использованием пластинки либо промывают путем хроматографирования в подходящем растворителе, либо пропитывают посредством элюирования, погружения или опрыскивания, либо, при необходимости, активируют, нагревая в сушильном шкафу при температуре 120 °С в течение 20 мин.

Хроматографическая камера для вертикального элюирования представляет собой емкость с плотно подогнанной крышкой и плоским дном или дном с двумя желобами из инертного прозрачного материала, соответствующими по размеру используемым пластинкам. Для горизонтального элюирования хроматографическая камера имеет желоб для подвижной фазы и дополнительно содержит устройство для подачи подвижной фазы к неподвижной фазе.

Микропипетки, микрошприцы, калиброванные капилляры или другие устройства, пригодные для нанесения растворов.

Устройство для обнаружения флуоресценции. Для измерения непосредственной флуоресценции или обнаружения тушения флуоресценции.

Проявляющие устройства и реактивы. Для проявления разделенных веществ используют подходящие устройства, пригодные для нанесения реактивов на пластинку (посредством опрыскивания, погружения или обработки парами) и, в случае применимости, нагревания.

Документирование. Допускается использование устройств, обеспечивающих регистрацию визуализированных хроматограмм, например, фотографирование или создание компьютерного файла.

МЕТОД

Нанесение. На линию, параллельную нижнему краю пластинки, на соответствующем

расстоянии от ее нижнего края и сторон наносят указанные объемы растворов; расстояние между центрами круглых пятен должно составлять не менее 10 мм (5 мм для пластинок для ВЭТСХ), расстояние между краями полос - не менее 5 мм (2 мм для пластинок для ВЭТСХ). Растворы наносят минимальными порциями для получения пятен диаметром 2 - 5 мм (1 - 2 мм для пластинок для ВЭТСХ) или полос длиной 10 - 20 мм (5 - 10 мм для пластинок для ВЭТСХ) и шириной 1 - 2 мм.

Если в частной фармакопейной статье предусмотрено использование наряду с обычными пластинками пластинок для ВЭТСХ, рабочие условия для высокоэффективной тонкослойной хроматографии указывают в квадратных скобках [] после указания условий для обычных пластинок.

Вертикальное хроматографирование. Стенки хроматографической камеры выстилают фильтровальной бумагой. Подвижную фазу наливают в камеру в количестве, достаточном для того, чтобы после смачивания фильтровальной бумаги покрыть дно камеры слоем жидкости, необходимым для хроматографирования. Для насыщения хроматографическую камеру с подвижной фазой закрывают крышкой и выдерживают при температуре от 20 °С до 25 °С в течение 1 ч. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье хроматографирование проводят в насыщенной камере. Наносят указанные объемы растворов как описано выше. После испарения растворителей из нанесенных проб пластинку помещают в хроматографическую камеру как можно более вертикально, следя за тем, чтобы пятна или полосы находились выше поверхности подвижной фазы. Камеру закрывают, оставляют ее при температуре от 20 °С до 25 °С в защищенном от попадания прямых солнечных лучей месте. После того, как подвижная фаза пройдет расстояние, указанное в частной фармакопейной статье, пластинку вынимают, сушат и обнаруживают пятна способом, указанным в частной фармакопейной статье.

В случае двумерной хроматографии после первого хроматографирования пластинку сушат и выполняют второе хроматографирование в направлении, перпендикулярном первому.

Горизонтальное хроматографирование. Наносят указанные объемы растворов как описано выше. После испарения растворителей из нанесенных проб в желоб хроматографической камеры вводят с помощью шприца или пипетки достаточное количество подвижной фазы, помещают пластинку, убеждаясь, что она расположена горизонтально и подсоединена к устройству для подачи подвижной фазы в соответствии с инструкциями производителя. Если указано в частной фармакопейной статье, пластинку элюируют, начиная одновременно с двух концов. Камеру закрывают и проводят хроматографирование при температуре от 20 °С до 25 °С. После того, как подвижная фаза пройдет расстояние, указанное в частной фармакопейной статье, пластинку вынимают, сушат и обнаруживают пятна указанным способом.

В случае двумерной хроматографии после первого хроматографирования пластинку сушат и выполняют второе хроматографирование в направлении, перпендикулярном первому.

Ступенчатое хроматографирование. Наносят указанные объемы растворов как описано выше. В процессе хроматографирования ступенчато изменяют состав подвижной фазы либо иные условия хроматографирования. Например, ступенчатое хроматографирование с различными подвижными фазами применяют в случае, если для разделения анализируемой смеси недостаточно хроматографирования с использованием лишь одной подвижной фазы.

ВИЗУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Идентификация. Визуально сравнивают цвет, размер и коэффициент замедления (R_F) либо коэффициент R_{st} основного пятна на хроматограмме испытуемого раствора с соответствующим пятном на хроматограмме раствора сравнения.

Коэффициент замедления определяют как отношение расстояния от точки нанесения пробы до центра пятна и расстояния, пройденного фронтом растворителя от точки нанесения пробы (см. общую фармакопейную [статью 2.1.2.36.](#)).

Проверка разделяющей способности неподвижной фазы для идентификации. Обычно для оценки пригодности достаточно испытания на пригодность неподвижной фазы, описанного в общей фармакопейной [статье 2.2.1.1.](#) Реактивы. В особых случаях дополнительные требования указывают в частной фармакопейной статье.

Испытание на родственные примеси. Дополнительное(ые) пятно(а) на хроматограмме испытуемого раствора сравнивают визуально с соответствующим(и) пятном(ами) на хроматограмме раствора сравнения, содержащего примесь (примеси), или раствора сравнения, приготовленного путем разведения испытуемого раствора.

Проверка разделяющей способности. Требования для проверки разделяющей способности приводят в соответствующих частных фармакопейных статьях.

Проверка чувствительности. Чувствительность считается удовлетворительной, если на хроматограмме наиболее разведенного раствора сравнения четко обнаруживается пятно или полоса.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ

Требования к разрешению и разделению приводят в соответствующих частных фармакопейных статьях.

В том случае, когда вещества, разделяемые методом тонкослойной хроматографии, поглощают или флуоресцируют в ультрафиолетовом или видимом свете, их можно количественно определить непосредственно на пластинке, используя подходящее оборудование. Для этого измеряют отражение или пропускание падающего света, передвигая пластинку или измеряющее устройство. Аналогичным образом, используя подходящее оптическое оборудование, можно измерять флуоресценцию. Вещества, содержащие радионуклиды, могут быть количественно определены тремя способами:

- непосредственно на пластинке - передвигая пластинки вдоль подходящего счетчика радиоактивности или счетчика радиоактивности вдоль пластины (см. общую фармакопейную статью Радиофармацевтические препараты);

- разрезанием пластинки на полосы и измерением радиоактивности на каждой полосе, используя подходящий счетчик радиоактивности;

- соскребанием неподвижной фазы, растворением ее в подходящем сцинтилляционном коктейле и измерением радиоактивности с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Оборудование. Оборудование для измерений непосредственно на пластинке включает в себя:

- устройство для точного нанесения в определенном месте пластинки необходимого количества вещества;

- механическое устройство для передвижения пластинки или измерительного устройства вдоль осей X или Y;

- регистрирующее устройство и интегратор или компьютер;

- для веществ, поглощающих или флуоресцирующих в ультрафиолетовом или видимом свете: для измерения отражения или пропускания используются фотометр с источником света, оптическое устройство, генерирующее монохроматический свет, и фотоэлемент соответствующей чувствительности; в том случае, когда измеряется флуоресценция, требуется дополнительно монохроматический фильтр для выбора соответствующей спектральной области излучаемого света;

- для веществ, содержащих радионуклиды: подходящий счетчик радиоактивности; для него необходимо проверить линейность диапазона.

Методика. Готовят раствор испытуемого образца (испытуемый раствор) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и, при необходимости, растворы стандартных образцов анализируемых веществ (растворы сравнения), используя тот же растворитель, что и для приготовления испытуемого раствора. На пластинку наносят одинаковые объемы каждого из растворов и хроматографируют.

Вещества, поглощающие или флуоресцирующие в ультрафиолетовом или видимом свете. Готовят и наносят не менее трех растворов сравнения, концентрации которых охватывают предполагаемое значение концентрации испытуемого раствора (около 80%, 100% и 120% от этой концентрации). Обрабатывают, при необходимости, указанным реактивом и регистрируют отражение, пропускание или флуоресценцию на хроматограммах испытуемого раствора и растворов сравнения. По полученным данным рассчитывают количество вещества в испытуемом растворе.

Вещества, содержащие радионуклиды. Готовят и наносят испытуемый раствор, содержащий около 100% предполагаемого значения концентрации. Измеряют радиоактивность как функцию длины пути и записывают значение радиоактивности каждого полученного пика в процентах от суммарной радиоактивности.

Критерии оценки пригодности системы приведены в общей фармакопейной [статье 2.1.2.36](#). Хроматографические методы разделения. В данной статье также приведены пределы, в которых могут корректироваться параметры хроматографической системы для соответствия критериям ее пригодности.

201020027-2019

2.1.2.27. Газовая хроматография

Газовая хроматография (ГХ) представляет собой метод хроматографического разделения, основанный на различном распределении веществ между двумя несмешивающимися фазами, в котором газ-носитель, являющийся подвижной фазой, проходит через неподвижную фазу, находящуюся в колонке. Метод может быть применен к летучим или летучим при нагревании веществам или их производным.

Газовая хроматография основана на механизмах адсорбции, распределения по массам или размерам (эксклюзии).

ПРИБОР

Прибор состоит из блока ввода проб (инжектора), хроматографической колонки, помещенной в термостат, детектора и регистрирующего устройства (интегрирующее устройство со специальным программным обеспечением или самописец). Газ-носитель проходит с заданной скоростью или давлением через колонку, а затем через детектор.

Определение проводят при постоянной температуре колонки или в соответствии с заданной

температурной программой.

БЛОК ВВОДА ПРОБ (ИНЖЕКТОР)

Прямой ввод растворов является обычным способом ввода проб, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Ввод пробы может осуществляться либо непосредственно в начало колонки с использованием шприца или инжекторного клапана, либо в испаритель, который может оснащаться делителем потока.

Ввод паровой фазы может осуществляться с использованием статической или динамической парофазной системы ввода.

Динамическая парофазная (продувка и ловушка) система ввода включает барботажную установку, при помощи которой летучие вещества в растворе продуваются через поглотительную трубку при невысокой температуре. Удерживаемые вещества затем десорбируются в подвижную фазу при быстром нагревании поглотительной трубки.

Статическая парофазная система ввода включает термостатируемую нагревающую камеру для образцов, в которую помещены закрытые флаконы с твердыми или жидкими образцами на фиксированный период времени, позволяющий летучим компонентам образца достичь равновесия между негазовой и паровой фазами. После достижения равновесия заданное количество паровой фазы из флаконов вводится в газовый хроматограф.

НЕПОДВИЖНАЯ ФАЗА

Типы колонок, заполненных неподвижными фазами:

- капиллярные, как правило, кварцевые колонки, внутренние стенки которых покрыты неподвижной фазой;
- набивные колонки, заполненные инертными частицами, импрегнированными неподвижной фазой;
- набивные колонки, заполненные твердой неподвижной фазой.

Капиллярные колонки, как правило, имеют внутренний диаметр от 0,1 мм до 0,53 мм и длину от 5 м до 60 м. Жидкость или неподвижная фаза, которая может быть химически связана с внутренней поверхностью, представляет собой пленку толщиной от 0,1 мкм до 5,0 мкм.

Набивные колонки, изготовленные из стекла или металла, имеют длину обычно от 1 м до 3 м и внутренний диаметр от 2 мм до 4 мм. Неподвижная фаза обычно состоит из пористых полимеров или твердых носителей, импрегнированных жидкой фазой. Во избежание образования пика с растянутым задним фронтом ("хвостом") при определении полярных соединений на колонках, заполненных неподвижной фазой с низкой емкостью и низкой полярностью, следует использовать инертные носители.

Реакционная способность носителей может быть снижена путем силанизации, предшествующей нанесению жидкой фазы. Обычно используют обработанный кислотой и прокаленный диатомит. Размер частиц может быть разным, но наиболее часто используются частицы размером от 150 мкм до 180 мкм и от 125 мкм до 150 мкм.

ПОДВИЖНАЯ ФАЗА

Скорость потока газа-носителя влияет на время удерживания и характеристики пика; время удерживания прямо пропорционально длине колонки, а разрешение пропорционально квадратному корню из длины колонки. Для набивных колонок скорость потока газа-носителя

обычно выражают в миллилитрах в минуту при атмосферном давлении и комнатной температуре. Скорость потока измеряется при рабочей температуре колонки на выходе из детектора с помощью калиброванного механического устройства или пенного измерителя. Линейная скорость газа-носителя через набивную колонку обратно пропорциональна корню квадратному из внутреннего диаметра колонки для заданного объема потока. Скорости потока 60 мл/мин при внутреннем диаметре колонки 4 мм и 15 мл/мин при внутреннем диаметре 2 мм дают идентичные линейные скорости и, следовательно, близкие времена удерживания.

В качестве газа-носителя для набивных колонок обычно используют гелий или азот, для капиллярных - азот, гелий и водород.

ДЕТЕКТОРЫ

Обычно используют пламенно-ионизационные детекторы; кроме этого, в зависимости от цели анализа могут применяться следующие типы детекторов: электронного захвата, азотно-фосфорный, масс-спектрометрический, термокондуктометрический, ИК-спектрофотометрический с Фурье-преобразованием и другие.

МЕТОД

Колонку, блок ввода пробы и детектор уравнивают при указанной в частной фармакопейной статье температуре и скорости газа-носителя до получения стабильной базовой линии. Готовят испытуемый(е) раствор(ы) и раствор(ы) сравнения, как указано в частной фармакопейной статье. Растворы не должны содержать твердых частиц.

Критерии оценки пригодности хроматографической системы описаны в общей фармакопейной [статье 2.1.2.36](#). Хроматографические методы разделения. В данной статье также приведены пределы, в которых могут корректироваться параметры хроматографической системы для соответствия критериям ее пригодности.

Статическая парофазная газовая хроматография

Статическая парофазная газовая хроматография является методом, наиболее подходящим для разделения и определения летучих соединений, которые присутствуют в твердых или жидких образцах. Метод основан на анализе паровой фазы, находящейся в равновесии с твердой или жидкой фазой.

ПРИБОР

Прибор состоит из газового хроматографа, снабженного блоком для ввода испытуемого образца, который может быть связан с модулем автоматического контроля давления и температуры. При необходимости используют устройство для удаления растворителей,

Испытуемый образец вносят во флакон, снабженный подходящей пробкой и клапанной системой, которая регулирует прохождение газа-носителя. Флакон помещают в термостатируемую камеру с температурой, устанавливаемой в соответствии со свойствами испытуемого образца. Флакон выдерживают при заданной температуре в течение времени, достаточного для установления равновесия между твердой или жидкой фазой и паровой фазой.

Во флакон вводят газ-носитель и по истечении указанного времени открывают клапан, чтобы газ поступал в хроматографическую колонку, перенося с собой перешедшие в паровую фазу компоненты.

Вместо специально оснащенного блока для ввода проб хроматографа возможно использование газовых шприцов и обычного хроматографа. Уравнивание в таком случае проводится в отдельной камере, а паровая фаза вводится в колонку с соблюдением необходимых

мер предосторожности для предотвращения любых изменений в равновесной системе.

МЕТОД

Настраивают прибор для получения необходимого сигнала, используя подготовленные образцы сравнения.

МЕТОД ПРЯМОЙ КАЛИБРОВКИ

В одинаковые флаконы отдельно помещают испытуемый образец и каждый из образцов сравнения, приготовленные, как указано в частной фармакопейной статье, избегая контакта между блоком для ввода проб и образцами.

Флаконы герметично закрывают и помещают в термостатируемую камеру с температурой и давлением, указанными в частной фармакопейной статье. После установления равновесия паровую фазу хроматографируют в указанных условиях.

МЕТОД СТАНДАРТНЫХ ДОБАВОК

Равные объемы испытуемого образца помещают в одинаковые подходящие флаконы. Во все флаконы, кроме одного, прибавляют указанные количества раствора сравнения, содержащего известную концентрацию определяемого вещества, для получения ряда образцов с равномерно увеличивающимися концентрациями этого вещества.

Флаконы герметично закрывают и помещают в термостатируемую камеру с температурой и давлением, указанными в частной фармакопейной статье. После установления равновесия хроматографирование проводят в указанных условиях.

Уравнение линейной зависимости рассчитывают методом наименьших квадратов. По полученному уравнению определяют концентрацию определяемого вещества в испытуемом образце.

Допускается определение концентрации с использованием графического метода. Для этого по оси ординат откладывают средние значения полученных результатов, а по оси абсцисс - концентрации стандартных добавок определяемого вещества. Экстраполируют линию, проходящую через полученные точки, до пересечения с осью абсцисс. Расстояние между этой точкой и началом координат представляет собой концентрацию определяемого вещества в испытуемом образце.

МЕТОД ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ОТБОРОВ (МНОГОКРАТНАЯ ПАРОФАЗНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ)

Если используется многократная парофазная экстракция, этот метод должен быть полностью описан в частной фармакопейной статье.

201010028-2019

2.1.2.28. Высокоэффективная жидкостная хроматография

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) представляет собой метод разделения, основанный на различном распределении веществ между двумя не смешивающимися фазами, в котором жидкость, являющаяся подвижной фазой, проходит через неподвижную фазу, помещенную в колонку с высоким гидравлическим сопротивлением. Жидкостная хроматография, в которой используются колонки с уменьшенным размером частиц (например, менее 2 мкм) называется сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографией (СВЭЖХ).

В последнем случае требуется оборудование, характеризующееся следующим: возможность использования высоких давлений (обычно до 100 МПа, то есть около 15 000 psi), уменьшенное внеколоночное уширение пиков, улучшенные параметры градиентного смешивания и увеличенная скорость получения данных системой детектирования.

Жидкостная хроматография в зависимости от механизма разделения веществ может быть адсорбционной, распределительной, ионообменной, эксклюзионной, хиральной и др. в соответствии с характером основных проявляющихся межмолекулярных взаимодействий. Каждый из этих видов может быть высокоэффективным, если для проведения хроматографии используется режим хроматографирования с высоким давлением в колонке.

ПРИБОР

Прибор обычно состоит из узла подготовки подвижной фазы с системой дегазации, насосной системы, смесителя подвижной фазы (при необходимости), блока ввода пробы (инжектора), хроматографической колонки (может использоваться устройство контроля температуры колонки), детектора и системы сбора и обработки данных (интегрирующее устройство или самописец). Помимо этого в состав хроматографа могут входить: система пробоподготовки и предколоночный реактор, система переключения колонок, постколоночный реактор и другое оборудование. Подвижная фаза из одной или нескольких емкостей протекает обычно с постоянной скоростью через колонку, а затем через детектор.

НАСОСНАЯ СИСТЕМА

Насосная система необходима для поддержания контролируемой скорости подачи подвижной фазы. Колебания давления должны быть минимизированы, например, путем пропускания подвижной фазы, находящейся под давлением, через демпферное устройство. Проводящая система капилляров и соединительные узлы должны выдерживать давление, которое развивается при работе насосной системы. Насосные системы, используемые в высокоэффективной жидкостной хроматографии, могут оснащаться дегазаторами.

Системы подачи подвижной фазы, контролируемые микропроцессором, должны обеспечивать точную подачу подвижной фазы постоянного (изократическое элюирование) или переменного (градиентное элюирование) состава в соответствии с определенной программой. В случае градиентного элюирования используют насосные системы, подающие растворитель (растворители) из нескольких резервуаров, смешивание которых происходит при низком либо высоком давлении, создаваемом насосами.

БЛОК ВВОДА ПРОБ (ИНЖЕКТОР)

Раствор испытуемого образца вводится в поток подвижной фазы, поступающей в колонку, при помощи блока ввода проб, функционирующего при высоком давлении. Для ввода пробы используют петлевые дозаторы фиксированного объема или устройства с регулируемым объемом, которые могут управляться вручную или автоматически. Частичное заполнение петлевого дозатора вручную снижает точность вводимого объема пробы.

НЕПОДВИЖНАЯ ФАЗА

В высокоэффективной жидкостной хроматографии используются неподвижные фазы следующих типов:

- силикагель, оксид алюминия или пористый графит, используемый в нормально-фазовой хроматографии, в которой разделение основано на разнице в адсорбции и/или массовом распределении (распределительная хроматография);

- большое количество химически модифицированных носителей, изготовленных из полимеров, силикагеля или пористого графита, используемых в нормально-фазовой (адсорбционная хроматография) и обращенно-фазовой хроматографии, в которой разделение основано на разделении молекул между подвижной и неподвижной фазой;

- смолы или полимеры, модифицированные кислотными или основными группами, используемые в ионообменной хроматографии, в которой разделение основано на конкурирующем взаимодействии между разделяемыми ионами и ионами подвижной фазы;

- пористый силикагель или полимеры, используемые в эксклюзионной хроматографии, в которой разделение основано на разнице в размерах молекул, соответствующих стерической эксклюзии;

- специальные химически модифицированные неподвижные фазы, например, производными целлюлозы или амилозы, белками и пептидами, циклодекстринами и т.д., используемые для разделения энантиомеров (хроматография на хиральных неподвижных фазах);

- другие неподвижные фазы, используемые в высокоэффективных модификациях различных типов жидкостной хроматографии.

Большая часть разделений основана на механизме распределения между химически модифицированным силикагелем, используемым в качестве неподвижной фазы, и полярными растворителями, используемыми в качестве подвижной фазы. Поверхность носителя, например, силанольные группы силикагеля, реагирует с различными силановыми реагентами с образованием ковалентно связанных силильных производных, покрывающих различное число активных групп на поверхности носителя. Природа привитой фазы является важной характеристикой, определяющей разделяющие свойства хроматографической системы.

Ниже представлены наиболее часто используемые привитые фазы:

Октильная	- Si-[CH ₂] ₇ -CH ₃	C ₈
Октадецильная	- Si-[CH ₂] ₁₇ -CH ₃	C ₁₈
Фенильная	- Si-[CH ₂] _n -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
Цианопропильная	- Si-[CH ₂] ₃ -CN	CN
Аминопропильная	- Si-[CH ₂] ₃ -NH ₂	NH ₂
Диольная	- Si-[CH ₂] ₃ -O-CH(OH)-CH ₂ -OH	

При отсутствии других указаний производителя, находящаяся в колонках обращенно-фазовая неподвижная фаза на основе силикагеля считается стабильной в подвижных фазах при значениях pH в диапазоне от 2,0 до 8,0. Колонки, содержащие пористый графит или частицы полимерных материалов, например, сополимера стирола с дивинилбензолом, стабильны в более широком диапазоне значений pH.

В некоторых случаях для анализа применяют нормально-фазовую хроматографию, используя в качестве неподвижной фазы немодифицированный силикагель, пористый графит или силикагель, химически модифицированный полярными группами (например, цианопропильными или диольными).

Размер частиц для большинства используемых неподвижных фаз составляет от 2 мкм до 10 мкм. Частицы могут иметь сферическую или неправильную форму, различную пористость и удельную площадь поверхности. Эти параметры определяют хроматографическое поведение

конкретных неподвижных фаз. В обращенно-фазовой хроматографии дополнительными определяющими факторами являются природа неподвижной фазы, степень связывания, выражаемая содержанием углерода, и эндкепирование (т.е. силилирование оставшихся силанольных групп). Остаточные силанольные группы могут являться причиной размывания заднего фронта пика, особенно для веществ основного характера.

Кроме пористых частиц могут быть использованы поверхностно-пористые или монолитные материалы.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье в аналитической хроматографии используют колонки из нержавеющей стали различной длины и внутреннего диаметра. Колонки с внутренним диаметром менее 2 мм часто относят к микроколонкам. Температура подвижной фазы и колонки в течение анализа должна быть постоянной. Большинство анализов проводится при комнатной температуре, но для обеспечения оптимального функционирования колонки может потребоваться использование других температур.

ПОДВИЖНАЯ ФАЗА

В нормально-фазовой хроматографии обычно используют малополярные органические растворители (гексан, циклогексан, гептан и др.) с небольшими добавками полярных органических соединений, которые регулируют элюирующую силу подвижной фазы. Для получения воспроизводимых результатов в нормально-фазовой хроматографии необходимо строго контролировать содержание воды в растворителях, используемых в подвижной фазе.

В обращенно-фазовой хроматографии используют водные подвижные фазы, содержащие или не содержащие органические растворители. Органическими добавками обычно служат полярные органические растворители (ацетонитрил и метанол). Для оптимизации разделения могут использоваться водные растворы с определенным значением pH, в частности буферные растворы, а также различные добавки в подвижную фазу: фосфорная и уксусная кислоты при разделении соединений кислотного характера; аммиак и алифатические амины при разделении соединений основного характера, и другие модификаторы.

Компоненты подвижной фазы обычно фильтруют для удаления частиц с размером более 0,45 мкм (или 0,2 мкм, если неподвижная фаза состоит из частиц размером менее 2 мкм, а также, если используются специальные детекторы, например, детектор светорассеяния). При приготовлении многокомпонентных подвижных фаз смешивают отмеренные объемы (если массы не указаны) индивидуальных компонентов. Кроме этого, растворители могут подаваться индивидуальными насосами, снабженными дозирующими клапанами, с помощью которых осуществляют смешивание растворителей в необходимых пропорциях. Во избежание образования пузырьков газа и попадания их в ячейку детектора растворители обычно дегазируют путем пропускания через них гелия, обработкой ультразвуком и/или использованием мембранно-вакуумных модулей, работающих в режиме "on-line".

Растворители для приготовления подвижных фаз обычно не содержат стабилизаторов, а при использовании ультрафиолетовых детекторов должны быть прозрачными при длине волны детектирования. Растворители и другие компоненты подвижной фазы должны быть приемлемого качества. При необходимости значение pH корректируют, используя только водный компонент подвижной фазы, но не смеси. При использовании буферных или солевых растворов для предотвращения кристаллизации солей по окончании хроматографирования систему промывают смесью воды и небольшого количества органической части подвижной фазы (5% (об/об)).

Подвижные фазы могут содержать другие компоненты, например, контр-ионы для ион-парной хроматографии или хиральные селекторы для хроматографии, использующей ахиральные неподвижные фазы.

ДЕТЕКТОРЫ

Наиболее часто в качестве детекторов используют спектрофотометры, работающие в ультрафиолетовой/видимой областях. Спектрофотометрический детектор позволяет проводить детектирование при любой длине волны в его рабочем диапазоне (как правило, 190 - 600 нм). Применяются также многоволновые детекторы, позволяющие проводить детектирование при нескольких длинах волн одновременно, идиодноматричные детекторы, с помощью которых можно регистрировать оптическую плотность одновременно во всем рабочем диапазоне длин волн (как правило, 190 - 950 нм). Это позволяет регистрировать спектры поглощения проходящих через ячейку детектора компонентов. Кроме этого могут использоваться специальные детекторы. Флуоресцентный детектор применяется для определения флуоресцирующих соединений или не флуоресцирующих соединений в виде их флуоресцирующих производных, и обладает очень высокой чувствительностью и селективностью. Для определения соединений, слабо поглощающих в ультрафиолетовой и видимой областях спектра (например, углеводов), используют рефрактометрические детекторы (рефрактометры). Недостатки этих детекторов - их относительно низкая чувствительность и значительная температурная зависимость интенсивности сигнала (детектор необходимо термостатировать), а также невозможность их использования в режиме градиентного элюирования. Кроме того, могут использоваться электрохимические детекторы (амперометрический, кондуктометрический) для электроактивных соединений, светорассеивающие детекторы, детекторы заряженных аэрозолей, масс-спектрометрические детекторы, обладающие очень высокой чувствительностью и селективностью, Фурье-ИК-детекторы, детекторы радиоактивности и другие.

СИСТЕМА СБОРА И ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Современная система обработки данных представляет собой сопряженный с хроматографом персональный компьютер с установленным программным обеспечением, позволяющим регистрировать и обрабатывать хроматограмму, а также управлять работой хроматографа и следить за основными параметрами хроматографической системы.

МЕТОДИКА

Колонку уравнивают при указанном составе и скорости подвижной фазы, а также при комнатной температуре или температуре, указанной в частной фармакопейной статье, до получения стабильной базовой линии. Готовят испытуемый(е) раствор(ы) и раствор(ы) сравнения, в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье. Растворы не должны содержать твердых частиц. Критерии оценки пригодности хроматографической системы описаны в общей фармакопейной [статье 2.1.2.36](#). Хроматографические методы разделения. В данной [статье](#) также приведены пределы, в которых могут корректироваться параметры хроматографической системы без принципиального изменения методики для соответствия критериям ее пригодности.

201020029-2019

2.1.2.29. Эксклюзионная хроматография

Эксклюзионная хроматография представляет собой хроматографический метод разделения молекул в растворе в соответствии с их размерами. При использовании органической подвижной фазы метод называют гель-проникающей хроматографией, а при использовании водной подвижной фазы - гель-фильтрационной хроматографией. Проба вводится в колонку, заполненную гелем или пористыми частичками наполнителя, и переносится подвижной фазой через колонку. Разделение в соответствии с размерами происходит за счет неоднократного обмена молекул растворенного вещества между молекулами растворителя подвижной фазы и тем же растворителем, находящимся в порах материала, которым заполнена колонка

(неподвижная фаза). Диапазон размеров распределяемых молекул определяется диапазоном размеров пор наполнителя.

Достаточно маленькие молекулы проникают во все поры материала наполнителя и элюируются в полном проникающем объеме колонки (V_t). Молекулы с размерами, превышающими размер всех пор материала колонки, мигрируют лишь через пространство между частицами наполнителя, не удерживаясь им, и элюируются в свободном объеме колонки или объеме эксклюзии (V_0 , объем пустот). Разделение молекул в соответствии с размерами происходит между объемом эксклюзии и полным проникающим объемом колонки; наиболее эффективное разделение происходит в первые две трети данного диапазона.

ПРИБОР

Основной частью прибора является хроматографическая колонка с различными длиной и внутренним диаметром, заполненная материалом, обеспечивающим разделение молекул по размерам в необходимом диапазоне. При необходимости колонку термостатируют. Через колонку с постоянной скоростью пропускают элюент. К одному концу колонки обычно присоединяют блок для ввода проб, например, инжектор с прерывателем потока, шприцевой инжектор с мембраной для ввода проб без приостановки потока или петлевой инжектор с клапаном, перекрывающий поток. К этому же концу колонки также может быть присоединен соответствующий насос для подачи элюента с контролируемой скоростью. Проба может также наноситься непосредственно на сухую поверхность материала колонки или, если плотность пробы превышает плотность элюента, может наслаиваться на поверхность материала колонки под элюент. Другой конец колонки обычно присоединяют к соответствующему детектору с автоматическим регистрирующим устройством, обеспечивающим контроль относительных концентраций разделенных компонентов пробы. Обычно используют детекторы: фотометрический, рефрактометрический или люминесцентный. При необходимости, может быть присоединен автоматический коллектор фракций.

В качестве неподвижной фазы может использоваться или мягкий носитель, например, набухший гель, или твердый - пористое стекло, силикагель или подходящий для данного растворителя поперечно-сшитый органический полимер. При использовании твердых носителей обычно требуется подача подвижной фазы под давлением, что ускоряет разделение. Подвижную фазу выбирают исходя из природы пробы, наполнителя и метода детектирования. Перед проведением разделения неподвижную фазу обрабатывают и заполняют колонку в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье или инструкцией производителя.

Критерии оценки пригодности хроматографической системы описаны в общей фармакопейной [статье 2.1.2.36](#). Хроматографические методы разделения. В данной [статье](#) также приведены пределы, в которых могут корректироваться параметры хроматографической системы для соответствия критериям ее пригодности.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА СМЕСЕЙ

Разделение проводят в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье. По возможности постоянно контролируют элюирование компонентов и измеряют площади соответствующих пиков. Если контроль пробы проводится по физико-химическому свойству, по которому все рассматриваемые компоненты дают одинаковые аналитические сигналы (например, одинаковое удельное оптическое поглощение), относительное содержание каждого компонента рассчитывают как отношение площади пика соответствующего компонента к сумме площадей пиков всех компонентов. Если аналитические сигналы компонентов по детектируемому свойству отличаются, содержание каждого компонента рассчитывают по калибровочным графикам, полученным с использованием соответствующих стандартных образцов, как указано в частной фармакопейной статье.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАСС

Эксклюзионная хроматография может быть использована для определения молекулярных масс веществ путем сравнения с соответствующими стандартными образцами для калибровки, указанными в частной фармакопейной статье. Для стандартных образцов строят график зависимости объема удерживания веществ от логарифма их молекулярных масс. График, построенный в пределах, ограниченных значениями объема эксклюзии и полного проникающего объема, обычно приближается к прямой линии для данной колонки в данных экспериментальных условиях. По данному графику могут быть рассчитаны значения молекулярных масс. Использование метода калибровочного графика для молекулярно-массового распределения позволяет получать достоверные результаты лишь для частных случаев систем высокомолекулярное вещество/растворитель в описанных экспериментальных условиях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМЕРОВ

Эксклюзионная хроматография может быть использована для определения молекулярно-массового распределения полимеров. Однако сравнить между собой можно лишь результаты, полученные в одинаковых экспериментальных условиях. Стандартные образцы, используемые для калибровки, и методики определения молекулярно-массового распределения полимеров приводят в частных фармакопейных статьях.

201020030-2019

2.1.2.30. Электрофорез

1. ОБЩИЙ ПРИНЦИП

Под действием электрического поля заряженные частицы, растворенные или диспергированные в растворе электролита, передвигаются в направлении электрода противоположной полярности. При электрофорезе в геле движение частиц замедляется взаимодействием с окружающей гель-матрицей, действующей как молекулярное сито. Противоположные взаимодействия электрического тока и молекулярного сита приводят к различиям в скорости миграции частиц в зависимости от их размеров, форм и зарядов. Вследствие различий физико-химических свойств разные макромолекулы в смеси будут мигрировать с разной скоростью при электрофорезе и, таким образом, будут разделены на дискретные фракции. Электрофоретическое разделение может быть проведено в системах без опорных фаз (например, разделение свободного раствора в капиллярном электрофорезе) и в стабилизированных средах, таких, как тонкослойные пластины, пленки или гели.

2. ЭЛЕКТРОФЕРЕЗ В СВОБОДНОМ РАСТВОРЕ ИЛИ ФРОНТАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОФЕРЕЗ

Этот метод в основном используется для определения электрофоретической подвижности, являющейся экспериментальной непосредственно измеряемой и воспроизводимой характеристикой веществ. Метод обычно применяется для веществ с высокой относительной молекулярной массой, которые имеют малую способность к диффузии. Перед началом определения фиксируют месторасположение границ физическими методами, например, рефрактометрией или кондуктометрией. После наложения определенного электрического поля, в течение точно измеренного времени, определяют новые границы и их относительное положение. Условия испытания подбирают так, чтобы можно было определять столько границ, сколько веществ присутствует в испытуемом образце.

3. ЗОННЫЙ ЭЛЕКТРОФЕРЕЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАЗЫ НОСИТЕЛЯ

Для проведения этого испытания требуется лишь небольшое количество испытуемого образца.

Природа носителя, например, бумага, агарозный гель, ацетат целлюлозы, крахмал, агароза, полиакриламид, смешанный гель, служит причиной ряда дополнительных факторов, влияющих на подвижность:

а) вследствие капиллярных эффектов в фазе носителя кажущееся пройденное расстояние меньше реального пройденного расстояния;

б) некоторые фазы носителя не являются электрически нейтральными. Поскольку носители являются неподвижной фазой, это иногда может приводить к значительному электроэндоосмотическому потоку;

в) любое нагревание в результате эффекта Джоуля может вызвать некоторое испарение жидкости с фазы носителя, что вследствие капиллярного эффекта приводит к движению раствора в направлении от краев к центру. Ионная сила в этом случае возрастает.

Следовательно, скорость передвижения зависит от четырех главных факторов: подвижности заряженной частицы, скорости потока электроэндоосмоса, испарения жидкости с фазы носителя, напряженности поля. Поэтому необходимо проводить испытание в строго определенных экспериментальных условиях и, по возможности, использовать стандартные вещества.

Основными составляющими прибора для электрофореза являются:

- Источник постоянного тока, напряжение которого можно контролировать и, желательно, стабилизировать.

- Электрофоретическая камера. Обычно это камера из стекла или твердого полимера, состоящая из двух отдельных резервуаров - анодного и катодного, содержащих раствор электролита. В каждый резервуар камеры погружается электрод, например, платиновый или графитовый. Они присоединяются изолированной схемой к соответствующему выходу источника питания и образуют анод и катод. Для предотвращения сифонирования уровень жидкости в обоих резервуарах камеры поддерживается одинаковым.

Электрофоретическая камера снабжена воздухонепроницаемой крышкой, которая поддерживает атмосферу насыщенную влажностью на протяжении испытания и уменьшает испарение растворителя. При снятии крышки ток отключается предохранителем. Если мощность тока, измеренная поперек полосы, превышает 10 Вт, желательно охладить камеру.

- Приспособление установки носителя:

Электрофорез на полосках. Каждый конец несущей полоски, предварительно смоченной тем же электролитом, погружают в электродную камеру, закрепляют и фиксируют соответствующим держателем для предупреждения диффузии электролита. Такими держателями могут быть горизонтальная рамка, перевернуто-V-образная подставка или однородная поверхность с точками контакта через определенные интервалы.

Гель-электрофорез. Приспособление в основном состоит из стеклянной пластинки (например, предметное стекло), на поверхность которой нанесен слой хорошо закрепленного геля одинаковой толщины. Соединение геля с электролитом осуществляется разными способами в зависимости от типа используемого прибора. Необходимо принять меры для предупреждения конденсации воды или высыхания твердого слоя.

- Измерительное устройство или детектор.

Методика. Раствор электролита помещают в электродные отделения. Носитель, пропитанный раствором электролита, помещают в камеру в соответствии с инструкцией для используемого прибора. Устанавливают линию старта и наносят образец. Подают электрический

ток в течение указанного времени. После отключения тока носитель вынимают из камеры, высушивают и проявляют.

4. ЭЛЕКТРОФОРЕЗ НА КОЛОНКАХ С ПОЛИАКРИЛАМИДНЫМ ГЕЛЕМ

При электрофорезе на колонках с полиакриламидным гелем стационарной фазой является гель, приготовленный из смеси акриламида и N,N'-метиленабисакриламида. Колонки с гелем готовят с использованием трубок длиной 7,5 см и внутренним диаметром 0,5 см, во всех трубках должен быть использован один и тот же раствор.

Прибор. Прибор состоит из двух вставленных вертикально один над другим резервуаров для буферного раствора, изготовленных из подходящего материала, например, поли(метилметакрилата). Каждый резервуар снабжен платиновым электродом. Электроды присоединены к источнику тока, что позволяет проводить испытание либо при постоянном токе, либо при постоянном напряжении. В основании верхнего резервуара имеется ряд держателей, равноудаленных от электрода.

Методика. Обычно растворы дегазируют до начала полимеризации, гели используют сразу после приготовления. Готовят предписанную смесь компонентов, заливают ее в соответствующие закрытые снизу стеклянные трубки до одинакового уровня, не достигая около 1 см от верхнего края, избегая попадания пузырьков воздуха в трубки. На смесь наслаивают слой воды Р, чтобы исключить контакт с воздухом, и оставляют для полимеризации. Гелеобразование обычно занимает около 30 минут и завершается, когда образуется граница, четко разделяющая поверхности геля от слоя воды. Водный слой удаляют. Нижний резервуар наполняют предписанным буферным раствором. Стеклянные трубки открывают (снимают колпачки с нижнего конца) и вставляют в держатели верхнего резервуара так, чтобы дно трубок было погружено в буферный раствор нижнего резервуара. Колонки осторожно наполняют предписанным буферным раствором. Готовят испытуемые и контрольные образцы, содержащие предписанный индикаторный краситель, и уплотняют путем растворения в них, например, сахарозы Р.

Приготовленные образцы наслаивают на поверхность геля, используя для каждого образца отдельную трубку. Верхний резервуар наполняют тем же буферным раствором. Электроды подключают к источнику тока и проводят процесс электрофореза при заданной температуре и с использованием заданного постоянного напряжения или тока.

Источник тока отключают, когда индикаторный краситель почти переходит в нижний резервуар. Каждую трубку сразу вынимают из прибора и путем выдавливания извлекают гель. Определяют, как предписано, местоположение полос на электрофореграмме.

5. ЭЛЕКТРОФОРЕЗ БЕЛКОВ В ПОЛИАКРИЛАМИДНОМ ГЕЛЕ, СОДЕРЖАЩЕМ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТ НАТРИЯ (ДСН-ПААГ)

5-1. ДСН-ПААГ - ГЕЛИ С ОДНОРОДНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ

Область применения. Электрофорез в полиакриламидном геле применяется для качественной идентификации белков в биологических препаратах, контроля их чистоты и количественных определений.

Цель. Аналитический гель-электрофорез - метод, позволяющий идентифицировать и оценить гомогенность белков в лекарственных средствах. Метод обычно используется для определения молекулярных масс белковых субъединиц и субъединичного состава очищенных белков.

Готовые гели и реактивы широко доступны на рынке и могут быть использованы вместо

описанных в данной фармакопейной статье, при условии, что они дают эквивалентные результаты и отвечают требованиям раздела "Валидация испытания", приведенного ниже.

5-1-1. СВОЙСТВА ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ

Разделяющие свойства полиакриламидных гелей (ПААГ) обусловлены трехмерной сетью волокон и пор, образующихся благодаря бифункциональным бис-акриламидным поперечным связям между соседними полиакриламидными цепями. Процесс полимеризации катализируется системой, генерирующей свободные радикалы, состоящей из аммония персульфата и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (ТЕМЭД).

При увеличении концентрации акриламида уменьшается эффективный размер пор в геле. Эффективный размер пор геля функционально определяется его просеивающими свойствами, то есть сопротивлением, которое он придает миграции макромолекул. Существуют ограничения на концентрации акриламида, которые могут быть использованы. При высоких концентрациях акриламида гели становятся более ломкими и трудны в обращении. С уменьшением размера пор геля скорость миграции белка через гель уменьшается. Регулируя размер пор и концентрацию акриламида, можно оптимизировать разрешающую способность метода для конкретного анализируемого белкового продукта. Таким образом, свойства конкретного геля определяются процентным содержанием в нем акриламида и бисакриламида.

Кроме состава геля, важным компонентом электрофоретической подвижности является состояние анализируемого белка. Электрофоретическая подвижность белка зависит от значения рН заряженных групп и размера молекулы. На подвижность влияют тип, концентрация и рН буферного раствора, температура и напряжение электрического поля, а также природа материала носителя.

5-1-2. ДЕНАТУРИРУЮЩИЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В ПОЛИАКРИЛАМИДНОМ ГЕЛЕ

Данный метод позволяет анализировать мономеры полипептидов с молекулярной массой от 14 000 до 100 000 дальтон. Возможно расширение границ молекулярных масс с использованием различных методик (например, путем использования градиентных гелей, определенных буферных систем). Например, трицин-ПААГ гели, содержащие трицин в качестве отстающего иона в разделяющем буферном растворе для электрофореза (вместо глицина, как в методе, описанном выше), позволяют разделять очень маленькие белки и пептиды от менее 10 000 до 15 000 дальтон.

Денатурирующий электрофорез в полиакриламидном геле с использованием натрия додецилсульфата (ДСН-ПААГ) является наиболее общепринятым методом электрофореза, который используется для оценки качества белков в фармацевтической продукции и описан ниже в качестве примера указанного метода. Как правило аналитический электрофорез белков проводят в полиакриламидных гелях в условиях, обеспечивающих их диссоциацию на отдельные полипептидные субъединицы и минимизирующих агрегацию. Чаще всего перед нанесением на гель белки подвергают диссоциации нагреванием с сильным анионным детергентом - натрия додецилсульфатом (ДСН). Денатурированные полипептиды связываются с ДСН, превращаясь в отрицательно заряженные частицы с постоянным отношением массы к заряду независимо от типа белка. Поскольку количество связанного ДСН почти всегда пропорционально молекулярной массе полипептида и не зависит от его последовательности, ДСН-полипептидные комплексы мигрируют в полиакриламидном геле со скоростью, зависящей от размера полипептида.

Электрофоретическая подвижность полученных детергент-полипептидных комплексов находится в функциональной взаимосвязи с их молекулярными массами. Миграция ДСН-комплексов происходит в направлении к аноду, при этом комплексы с низкими молекулярными массами движутся быстрее, чем с большими молекулярными массами. Следовательно, молекулярная масса белка может быть определена по его относительной подвижности в

калиброванном ДСН-ПААГ, а наличие единичной полосы в геле является критерием чистоты белка.

Модификации полипептидной цепи, например, N- или O-связанное гликозилирование, приводят к значительному влиянию на кажущуюся среднюю молекулярную массу белка, поскольку ДСН не связывается с углеводным компонентом так же, как с полипептидным. В этом случае постоянное отношение заряда к молекулярной массе не сохраняется.

В зависимости от степени гликозилирования и других посттрансляционных модификаций средняя молекулярная масса белков не может быть истинным отражением массы полипептидной цепи.

Восстанавливающие условия. Полипептидные субъединицы и трехмерная структура белков часто поддерживаются благодаря присутствию дисульфидных связей. Цель анализа ДСН-ПААГ в восстанавливающих условиях состоит в том, чтобы разрушить структуру белков расщеплением дисульфидных связей. Полная денатурация и диссоциация белков обработкой 2-меркаптоэтанолом или дитиотреитолом (ДТТ) приводит к разворачиванию полипептидной цепи и последующему комплексообразованию с ДСН. В этих условиях молекулярную массу полипептидных субъединиц можно рассчитать методом линейной регрессии (для получения более точного результата - методом нелинейной регрессии) при использовании подходящих стандартов молекулярных масс.

Невосстанавливающие условия. Для ряда испытаний полная диссоциация белка на полипептидные субъединицы нежелательна. В отсутствие обработки восстанавливающими агентами, такими, как 2-меркаптоэтанол или ДТТ, дисульфидные ковалентные связи остаются неповрежденными и разделение на полипептидные субъединицы не происходит. Олигомерные ДСН-белковые комплексы мигрируют медленнее, чем их ДСН-полипептидные субъединицы. Кроме того, невосстановленные белки не могут быть целиком насыщены ДСН и, соответственно, поэтому не могут связывать детергент в постоянном массовом отношении. Дисульфидные связи внутри цепи укрепляют структуру полипептида, обычно посредством уменьшения гидродинамического радиуса молекулы, и таким образом уменьшая кажущуюся среднюю молекулярную массу. В связи с этим, определение молекулярной массы этих молекул с использованием ДСН-ПААГ является менее стандартизованным, чем анализ полностью денатурированных полипептидов, так как необходимо, чтобы и стандарты и анализируемые белки имели бы одинаковые конфигурации для достоверного сравнения.

5-1-3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В ГЕЛЕ С ПРЕРЫВИСТОЙ БУФЕРНОЙ СИСТЕМОЙ (ДИСК-ЭЛЕКТРОФОРЕЗ)

Наиболее широко применяемый электрофоретический метод исследования сложных белковых смесей, использует прерывистую буферную систему, включающую два смежных, но разных геля: разрешающий или разделяющий (нижний) гель и концентрирующий (верхний) гель. Эти два геля отличаются размерами пор, рН и ионной силой. Кроме того, используются разные по подвижности ионы в геле и электродных буферных растворах. Благодаря наличию прерывистости буферной системы происходит концентрирование больших объемов анализируемого образца в концентрирующем геле, что обеспечивает его наилучшее разрешение. После подключения источника тока перепад напряжения приводит к тому, что белки проникают в концентрирующий гель. Глицинат-ионы из электродного буферного раствора двигаются вслед за белками в концентрирующий гель. Быстро образуется область подвижной границы с высокоподвижными хлорид-ионами на переднем краю и относительно медленными глицинат-ионами на заднем. Образуется локализованный высоковольтный градиент между фронтами лидирующих и отстающих ионов, заставляя ДСН-белковые комплексы формировать тонкие зоны (диски) и мигрировать между фазами хлорида и глицината.

В широких границах, независимо от высоты нанесенного образца, все ДСН-белки

концентрируются в очень узкую область и двигаются по направлению к разрешающему гелю в виде четко определенной тонкой зоны с высокой плотностью белка. Крупнопористый концентрирующий гель не задерживает миграцию большинства белков и, в основном, служит антиконвекционной средой. На границе раздела концентрирующего и разрешающего гелей происходит резкое возрастание эффекта задерживания белков вследствие ограниченного размера пор разрешающего геля и прерывистости буферного раствора, что также способствует фокусированию белков. Одновременно движение белков в разрешающем геле продолжает замедляться вследствие ситовых (разделяющих) свойств матрицы. Глицинат-ионы догоняют белки, которые далее передвигаются в пространстве с постоянным рН, образованным трис(гидроксиметил)аминометаном и глицином. Молекулярно-ситовые свойства фазы приводят к разделению ДСН-полипептидных комплексов в соответствии с их молекулярными массами.

5-1-4. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ВЕРТИКАЛЬНЫХ ПРЕРЫВИСТО-БУФЕРНЫХ ДСН-ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ

Данный раздел описывает приготовление гелей с использованием специального инструментария. Это не относится к сборным гелям. В случае применения предварительно приготовленных или любых других коммерчески доступных гелей и иного оборудования необходимо руководствоваться инструкциями производителя. Рекомендуется использовать коммерчески доступные реактивы, очищенные в растворе. В ином случае, а также при использовании недостаточно очищенных реактивов, проводят предварительную обработку. Например, раствор, имеющий такую степень загрязнения, что его необходимо фильтровать, должен быть также деионизирован с использованием ионообменной смолы смешанного типа (катионообменной/анионообменной) для удаления акриловой кислоты и других заряженных продуктов разложения. Растворы акриламида/бисакриламида и персульфат в твердом состоянии остаются стабильными в течение длительного периода при условии хранения в соответствии с рекомендациями.

Сборка кассет, формирующих гель. Две стеклянные пластинки (например, размером 10 см x 8 см), политетрафторэтиленовую гребенку, две прокладки и силиконовые трубки (например, диаметром 0,6 мм и длиной 35 см) моют с использованием мягких моющих средств и тщательно ополаскивают водой, а затем безводным этанолом и высушивают при комнатной температуре. Прокладки и трубки смазывают несиликоновым маслом. Прокладки укладывают вдоль двух коротких сторон стеклянных пластин на расстоянии 2 мм от их краев и 2 мм от длинной стороны, являющейся дном геля. Используя одну прокладку в качестве основы, начинают укладывать трубку. Осторожно загибают трубку к низу прокладки и протягивают вдоль длинной стороны стеклянной пластинки. Придерживая трубку вдоль длинной стороны пластинки, снова загибают трубку и протягивают ее по короткой стороне стеклянной пластинки, используя прокладку в качестве направляющей. Накрывают другой стеклянной пластинкой, плотно прижимая кассету руками. Устанавливают по два зажима на две короткие стороны кассеты. Осторожно устанавливают четыре зажима на длинную сторону кассеты геля, формируя дно кассеты. Необходимо удостовериться, чтобы трубка проходила вдоль края стеклянной пластинки и нигде не выдавливалась при размещении зажимов. Кассета готова для заливания гелем.

Приготовление геля. В случае приготовления прерывистого буферного ДСН-полиакриламидного геля рекомендуется сначала залить разделяющий гель, дождаться его полимеризации, а затем залить концентрирующий гель, поскольку гели различаются содержанием акриламида-бисакриламида, буферным раствором и рН.

Приготовление разделяющего геля. В конической колбе готовят соответствующий объем раствора с необходимой концентрацией акриламида для формирования разрешающего геля, используя указания, приведенные в таблице 2.1.2.30.-1. Компоненты смешивают в указанной последовательности. При необходимости перед добавлением раствора аммония персульфата и ТЕМЭДа раствор фильтруют под вакуумом через ацетатцеллюлозную мембрану (диаметр пор 0,45

мкм); раствор выдерживают под вакуумом, взбалтывая фильтрационное приспособление до окончания образования в растворе пузырьков. Затем добавляют соответствующее количество раствора аммония персульфата и ТЕМЭДа, как указано в таблице 2.1.2.30.-1, взбалтывают и сразу заливают в пространство между двумя пластинками кассеты. Оставляют необходимое место для концентрирующего геля (длина зубцов гребенки плюс 1 см). Используя заостренную стеклянную пипетку, осторожно настилают насыщенный водой раствор изобутанола. Гель выдерживают в вертикальном положении при комнатной температуре до полимеризации геля.

Таблица 2.1.2.30.-1. - Приготовление разделяющего геля

Компоненты раствора	Объем компонента (мл) на 1 кассету геля вместимостью							
	5 мл	10 мл	15 мл	20 мл	25 мл	30 мл	40 мл	50 мл
6% акриламид								
Вода Р	2,6	5,3	7,9	10,6	13,2	15,9	21,2	26,5
Раствор акриламида <1>	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	8,0	10,0
1,5 МТрис (рН 8,8) <2>	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
Раствор 100 г/л ДСН <2>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
Раствор 100 г/л АПС <4>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД <5>	0,004	0,008	0,012	0,016	0,02	0,024	0,032	0,04
8% акриламид								
Вода Р	2,3	4,6	6,9	9,3	11,5	13,9	18,5	23,2
Раствор акриламида <1>	1,3	2,7	4,0	5,3	6,7	8,0	10,7	13,3
1,5 МТрис (рН 8,8) <2>	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
Раствор 100 г/л ДСН <3>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
Раствор 100 г/л АПС <4>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД <5>	0,003	0,006	0,009	0,012	0,015	0,018	0,024	0,03
10% акриламид								
Вода Р	1,9	4,0	5,9	7,9	9,9	11,9	15,9	19,8
Раствор акриламида <1>	1,7	3,3	5,0	6,7	8,3	10,0	13,3	16,7
1,5 МТрис (рН 8,8) <2>	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
Раствор 100 г/л ДСН <3>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
Раствор 100 г/л АПС <4>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД <5>	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02
12% акриламид								
Вода Р	1,6	3,3	4,9	6,6	8,2	9,9	13,2	16,5

Раствор акриламида <1>	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	16,0	20,0
1,5 МТрис (рН 8,8) <2>	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
Раствор 100 г/л ДСН <3>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
Раствор 100 г/л АПС <4>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД <5>	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02
14% акриламид								
Вода Р	1,4	2,7	3,9	5,3	6,6	8,0	10,6	13,8
Раствор акриламида <1>	2,3	4,6	7,0	9,3	11,6	13,9	18,6	23,2
1,5 МТрис (рН 8,8) <2>	1,2	2,5	3,6	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
Раствор 100 г/л ДСН <3>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
Раствор 100 г/л АПС <4>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД <5>	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02
15% акриламид								
Вода Р	1,1	2,3	3,4	4,6	5,7	6,9	9,2	11,5
Раствор акриламида <1>	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	20,0	25,0
1,5 МТрис (рН 8,8) <2>	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	10,0	12,5
Раствор 100 г/л ДСН <3>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
Раствор 100 г/л АПС <4>	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,4	0,5
ТЕМЭД <5>	0,002	0,004	0,006	0,008	0,01	0,012	0,016	0,02

<1> Раствор акриламида: 30% раствор акриламид-бисакриламида (29:1) Р.

<2> 1,5 МТрис (рН 8,8): 1,5 М буферный раствор трис-гидрохлорида рН 8,8 Р.

<3> Раствор 100 г/л ДСН: раствор 100 г/л натрия додецилсульфата Р.

<4> Раствор 100 г/л АПС: раствор 100 г/л аммония персульфата Р. Благодаря аммония персульфату появляются свободные радикалы, ускоряющие полимеризацию акриламида и бисакриламида. Так как раствор аммония персульфата быстро разлагается, свежие растворы следует готовить ежедневно.

<5> ТЕМЭД: тетраметилэтилендиамин Р.

Приготовление концентрирующего геля. После завершения полимеризации (около 30 мин) сливают изобутанол и промывают верхнюю поверхность геля несколько раз водой для удаления нанесенного изобутанола и неполимеризованных излишков акриламида. По возможности с верхней поверхности геля сливают воду, а затем удаляют остатки воды при помощи кончика бумажной салфетки.

В конической колбе готовят соответствующий объем раствора с необходимой концентрацией акриламида для формирования геля, используя значения, приведенные в таблице 2.1.2.30.-2. Компоненты смешивают в указанной последовательности. При необходимости перед добавлением раствора аммония персульфата и ТЕМЭДа раствор фильтруют под вакуумом через ацетатцеллюлозную мембрану (диаметр пор 0,45 мкм); раствор выдерживают под вакуумом, встряхивая фильтрационное приспособление до окончания образования в растворе пузырьков. Прибавляют соответствующее количество раствора аммония персульфата и ТЕМЭДа, как указано в таблице 2.1.2.30.-2, взбалтывают и сразу заливают в пространство между двумя стеклянными пластинками кассеты прямо на поверхность ранее заполимеризованного разделяющего геля. Во избежание появления воздушных пузырьков в раствор концентрирующего геля сразу вставляют чистую политетрафторэтиленовую гребенку. Добавляют еще раствор концентрирующего геля до полного заполнения пространства между гребенкой и разделяющим гелем. Гель выдерживают в вертикальном положении при комнатной температуре до полимеризации геля.

Таблица 2.1.2.30.-2. - Приготовление концентрирующего геля

Компоненты раствора	Объем компонента (мл) на 1 кассету геля вместимостью							
	1 мл	2 мл	3 мл	4 мл	5 мл	6 мл	8 мл	10 мл
Вода Р	0,68	1,4	2,1	2,7	3,4	4,1	5,5	6,8
Раствор акриламида <1>	0,17	0,33	0,5	0,67	0,83	1,0	1,3	1,7
1,0 МТрис (рН 6,8) <2>	0,13	0,25	0,38	0,5	0,63	0,75	1,0	1,25
Раствор 100 г/л ДСН <3>	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
Раствор 100 г/л АПС <4>	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
ТЕМЭД <5>	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006	0,008	0,01

<1> Раствор акриламида: 30% раствор акриламид/бисакриламида (29:1) Р.

<2> МТрис (рН 6,8): 1 М буферный раствор трис-гидрохлорида рН 6,8 Р.

<3> Раствор 100 г/л ДСН: раствор 100 г/л натрия додецилсульфата Р.

<4> Раствор 100 г/л АПС: раствор 100 г/л аммония персульфата Р. Благодаря аммония персульфату появляются свободные радикалы, ускоряющие полимеризацию акриламида и бисакриламида. Поскольку раствор аммония персульфата быстро разлагается, свежие растворы следует готовить ежедневно.

<5> ТЕМЭД: тетраметилэтилендиамин Р.

Приготовление образцов. Если иное не указано в частной фармакопейной статье, образцы могут быть приготовлены приведенными ниже способами.

Приготовление образцов (невосстанавливающие условия). Смешивают равные объемы смеси, состоящей из воды Р и испытуемого препарата или препарата сравнения, и концентрированного буферного раствора для приготовления образцов при электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия Р.

Приготовление образцов (восстанавливающие условия). Смешивают равные объемы смеси,

состоящей из воды Р и испытуемого препарата или препарата сравнения, и концентрированного буферного раствора для приготовления образцов в восстанавливающих условиях при электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия Р, содержащего 2-меркаптоэтанол (или дитиотреитол) в качестве восстановителя.

Концентрация, указанная в частной фармакопейной статье, может варьировать в зависимости от белка и способа окрашивания.

Обработка образца: образец выдерживают в кипящей водяной бане в течение 5 мин или нагревательном блоке при температуре 100 °С, затем охлаждают. Температура и время, указанные в частной фармакопейной статье могут варьировать в связи с возможным разрушением белка, которое может произойти при термической обработке.

Установка геля в приборе для электрофореза и электрофоретическое разделение. После завершения полимеризации (около 30 мин) политетрафторэтиленовую гребенку осторожно удаляют. Лунки незамедлительно промывают водой или буферным рабочим раствором для электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия Р для удаления неполимеризованного акриламида. При необходимости выравнивают перегородки концентрирующего геля с помощью тупой иглы для подкожных инъекций, прикрепленной к шприцу. Снимают зажимы с одной короткой стороны, осторожно вытягивают трубку и возвращают зажимы на место. Повторяют эти операции с другой короткой стороны. Удаляют трубку со дна геля. Помещают гель в прибор для электрофореза. Верхний и нижний резервуары наполняют буферным раствором для электрофореза. Удаляют все пузырьки, образующиеся на дне геля между двумя стеклянными пластинками. Для этих целей лучше всего использовать изогнутую иглу, прикрепленную к шприцу. Не следует проводить первоначальный электрофорез до нанесения образцов, так как это приведет к нарушению прерывистости буферной системы. Перед нанесением образцов осторожно ополаскивают каждую лунку рабочим раствором для электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия Р. Готовят испытуемый и контрольный образцы в рекомендованном буферном растворе для образцов и обрабатывают, как указано в частной фармакопейной статье. Наносят необходимое количество каждого раствора в лунки концентрирующего геля.

Электрофорез проводят в условиях, рекомендованных производителем оборудования. Производители оборудования для ДСН-ПААГ могут предоставлять гели различной площади и толщины. Время проведения электрофореза и показатели ток/напряжение могут варьировать при достижении оптимального разделения. Необходимо удостовериться, что фронт красителя перемещается в разделяющий гель. Когда краситель доходит до нижнего края геля, электрофорез останавливают. Кассету с гелем вынимают из прибора и осторожно разделяют стеклянные пластины. Удаляют прокладки, отрезают и отбрасывают концентрирующий гель и немедленно начинают окрашивание оставшегося геля.

5-2. ДСН-ПААГ ГРАДИЕНТНЫЕ КОНТРАЦИОННЫЕ ГЕЛИ

Градиентные гели (разделяющие гели) готовят с увеличением концентрации акриламида в направлении сверху вниз. Для приготовления градиентных гелей требуется устройство для формирования градиента. Готовые градиентные гели доступны в продаже с использованием рекомендованных протоколов.

Градиентные гели обладают некоторыми преимуществами, так как они позволяют разделять белки, которые совместно мигрируют в гелях с фиксированной концентрацией акриламида. При электрофорезе белки мигрируют до тех пор, пока размер пор не препятствует их дальнейшему продвижению, и поэтому возникает эффект укладки, который приводит к появлению более резких полос. Как показано в таблице 2.1.2.30.-3, градиентные гели также позволяют разделять белки с более широким диапазоном молекулярных масс по сравнению с гелями с фиксированной концентрацией.

Таблица 2.1.2.30.-3. - Разделяющая способность гелей с градиентом концентрации.

Акриламид (%)	Диапазон молекулярных масс белка (кДа)
5 - 15	20 - 250
5 - 20	10 - 200
10 - 20	10 - 150
8 - 20	8 - 150

В [таблице](#) приведены рекомендованные составы линейного градиента, с сопоставлением диапазона концентраций акриламида к соответствующим диапазонам молекулярных масс белка. Необходимо учитывать, что могут быть приготовлены другие формы градиента (например, вогнутая) для специального применения.

Градиентные гели также применяются для определения молекулярной массы и степени чистоты белка.

5-3. ОБНАРУЖЕНИЕ БЕЛКОВ В ГЕЛЯХ

Ниже детально описаны наиболее широко применяемые методы окрашивания белков красителем Кумасси и серебром. Коммерчески доступны также и другие красители, методы обнаружения и наборы. Например, флуоресцентные красители используются совместно с флуоресцентным устройством для получения изображений и часто обеспечивают линейную зависимость аналитического сигнала в широком диапазоне концентраций белка, часто в пределах нескольких порядков в зависимости от природы белка.

Окрашивание красителем Кумасси позволяет определять от 1 мкг до 10 мкг белков в одной полосе. Окрашивание серебром - более чувствительный метод окрашивания белков, при этом могут быть обнаружены полосы, содержащие от 10 нг до 100 нг белка. Эти цифры считаются реально достижимыми для данной окраски гелей. Иногда в литературе указывается чувствительность окрашивания серебром на 1 или 2 порядка выше.

Окрашивание красителем Кумасси обеспечивает более линейный сигнал, чем окрашивание серебром; тем не менее, сигнал и диапазон зависят от природы белка и времени проведения электрофоретического разделения. Воспроизводимость при окрашивании красителем Кумасси и серебром может уменьшаться, если окрашивание прекращают из субъективных соображений, то есть в момент, когда оно кажется достаточным. Очень важно использовать динамические диапазоны стандартных белков, так как они помогают оценить чувствительность и линейность при проведении испытания. Все стадии окрашивания гелем выполняются в одноразовых перчатках, при комнатной температуре, при осторожном перемешивании (например, на платформе орбитального шейкера) и с использованием любого удобного контейнера.

Окрашивание красителем Кумасси. Гель погружают в большой объем окрашивающего раствора Кумасси R, выдерживают в течение не менее 1 ч. Затем сливают окрашивающий раствор.

Гель обесцвечивают большим объемом отмывающего раствора R. Отмывающий раствор меняют несколько раз до четкого проявления белковых полос на прозрачном фоне. Чем тщательнее отмывают гель, тем меньшее количество белков можно найти этим методом. Обесцвечивание можно ускорить добавлением в отмывающий раствор R нескольких граммов анионообменной смолы или маленького кусочка пористого материала.

ПРИМЕЧАНИЕ. Кислотно-спиртовые растворы, используемые в указанной методике, не позволяют полностью фиксировать белки в геле. Это может привести к потерям некоторых низкомолекулярных белков в процессе окрашивания и обесцвечивания тонких гелей. Полная фиксация возможна при выдерживании геля в смеси трихлоруксусная кислота Р - метанол Р - вода Р (1:4:5, об/об/об) в течение 1 ч перед погружением геля в окрашивающий раствор Кумасси Р.

Окрашивание серебром. Гель погружают в большой объем фиксирующего раствора Р и выдерживают в течение 1 ч. Фиксирующий раствор сливают, добавляют новую порцию фиксирующего раствора, выдерживают в течение не менее 1 ч или, если возможно, в течение ночи. Затем фиксирующий раствор сливают и гель промывают большим объемом воды Р в течение 1 ч. Далее гель выдерживают в 1% растворе глутарового альдегида Р (об/об) в течение 15 мин, дважды промывают большим объемом воды Р, каждый раз в течение 15 мин, помещают в свежеприготовленный реактив серебра нитрата Р и выдерживают в течение 15 мин в темном месте. Затем трижды промывают большим объемом воды Р, каждый раз в течение 5 мин. Гель выдерживают в растворе проявителя Р в течение около 1 мин до достаточного окрашивания. Проявление останавливают, помещая гель в блокирующий раствор Р на 15 мин. Ополаскивают гель водой Р.

5-4. ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гели фотографируют и сканируют пока они еще влажные или после соответствующей процедуры сушки. В настоящее время доступны системы для сканирования гелей, оснащенные программным обеспечением для анализа данных и позволяющие незамедлительно фотографировать и анализировать мокрые гели.

Гели обрабатывают в зависимости от используемого метода окрашивания. Окрашенные красителем Кумасси гели после стадии обесцвечивания выдерживают в растворе 100 г/л глицерина Р в течение не менее 2 ч (возможно инкубирование в течение ночи). При окрашивании серебром на конечной стадии отмыwania гели выдерживают в растворе 20 г/л глицерина Р в течение 5 мин.

Высушивание окрашенных ДСН-полиакриламидных гелей является одним из методов, применяемых для долговременного документирования. Этот метод часто приводит к растрескиванию геля во время высушивания между целлюлозными пленками.

Два листа пористой целлюлозной пленки погружают в воду Р и выдерживают в течение 5 - 10 мин. Растягивают один из листов пленки на рамке для высушивания, на натянутую целлюлозную пленку аккуратно помещают пропитанный в растворе гель, удаляют все случайно попавшие воздушные пузыри, заливают вокруг граней геля несколько миллилитров воды Р, помещают второй лист пленки сверху и снова удаляют все воздушные пузыри, заканчивают сборку рамки для сушки геля и помещают ее в сушильный шкаф или оставляют при комнатной температуре до полного высыхания геля.

5-5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ

Молекулярные массы белков определяют, сравнивая их подвижность с подвижностью нескольких маркерных белков с известной молекулярной массой. Для калибровки гелей доступны смеси из предварительно окрашенных и неокрашенных белков с точно известными молекулярными массами, смешанными для равномерного окрашивания. Получены смеси для различных диапазонов молекулярных масс. Концентрированные растворы белков с известной молекулярной массой разводят соответствующим буфером образца и наносят на тот же гель, что и испытуемый образец.

Сразу после проведения электрофореза отмечают положение полосы красителя бромфенолового синего, которая соответствует передней кромке электрофоретического ионного

фронта. Это можно сделать нанесением надреза края геля или путем прокола геля в зоне окрашенного геля иглой, предварительно смоченной в черную тушь или другой подходящий контрастный краситель. После окрашивания геля измеряют пробег для каждой полосы белка (маркеров или испытуемого образца) от вершины разрешающего геля. Вычисляют отношение расстояние пробега каждого белка к расстоянию пробега, пройденного красителем. Нормализованные расстояния пробега, вычисленные таким образом, называются относительными подвижностями белков (относительно фронта красителя) и обозначаются, как R_f . Строят график зависимости логарифма относительных молекулярных масс (M_r) белковых стандартных образцов от полученных значений R_f . Неизвестные молекулярные массы определяют с помощью метода линейной регрессии (для получения более точного результата - методом нелинейной регрессии) или интерполяцией кривых зависимости $\log M_r$ от R_f , если значения, полученные для испытуемых образцов, располагаются на линейной части графика.

5-6. ВАЛИДАЦИЯ ИСПЫТАНИЯ

Результаты испытания признаются достоверными, если требуемый диапазон разрешения геля подтвержден распределением маркерных белков с известными молекулярными массами, например, на протяжении 80% длины геля. Разделение, полученное для маркерных белков, должно проявлять линейную зависимость логарифма молекулярной массы от R_f . Если график имеет сигмовидную форму, то в расчетах могут быть использованы только данные участка линейной области кривой. В частной фармакопейной статье могут быть указаны дополнительные требования к валидации по отношению к испытуемому образцу.

Чувствительность также должна быть валидирована. Для проверки пригодности системы может применяться стандартный образец белка с концентрацией, соответствующей необходимому пределу, анализируемый параллельно с испытуемыми образцами.

5-7. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ

ДСН-ПААГ часто используется при проведении испытания на предельное содержание примесей. В случае, если содержание примесей определяется методом нормализации и по отношению к основной полосе с использованием денситометрического интегрирования или путем анализа изображений, линейность сигнала должна быть валидирована. Необходимо учитывать, что в зависимости от метода обнаружения, диапазон линейности может варьировать, но он должен быть определен при каждом испытании с использованием одного или более контрольных образцов, содержащих белки в подходящем диапазоне концентраций.

В тех случаях, когда предельное содержание примесей указано в частной фармакопейной статье, в испытании необходимо использовать раствор сравнения, соответствующий этому уровню содержания примеси, приготовленный разведением испытуемого раствора. Например, если предельное содержание примесей составляет 5%, необходимо приготовить раствор сравнения путем разведения испытуемого раствора в соотношении 1:20. На электрофореграмме с испытуемым раствором ни одна полоса, кроме основной, не должна быть интенсивнее полосы, полученной с раствором сравнения.

Для валидированной методики содержание примесей может быть количественно определено методом внутренней нормализации по отношению к основной полосе с использованием интегрирующего денситометра или путем анализа изображений. При валидации методики должна быть подтверждена линейность.

201020031-2019

2.1.2.31. Потеря в массе при высушивании

Определение потери в массе при высушивании проводят одним из приведенных способов и

выражают в процентах (м/м).

Методика. Указанное в частной фармакопейной статье количество испытуемого образца помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный в условиях, описанных для испытуемого образца. Образец сушат в бюксе с открытой крышкой до постоянной массы одним из следующих ниже способов, при необходимости охлаждают в эксикаторе и взвешивают с закрытой крышкой бюкса. Если температурный интервал не указан, то высушивание проводят при указанной температуре +/- 2 °С.

Способ 1. Пробу высушивают в сушильном шкафу, проверку пригодности которого проводят в соответствии с установленными процедурами системы качества, например, с использованием подходящих сертифицированных стандартных образцов. Если в частной фармакопейной статье не указано иначе, высушивание проводят в течение 2 ч при 105 °С, затем открытый бюкс вместе с крышкой помещают в эксикатор для охлаждения на 50 мин, после чего закрывают крышкой и взвешивают. Последующие взвешивания проводят после каждого часа дальнейшего высушивания до достижения постоянной массы.

Способ 2. Высушивание проводят над фосфора (V) оксидом Р одним из следующих методов:

- в эксикаторе при атмосферном давлении и комнатной температуре;
- в вакууме при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и комнатной температуре или температуре, указанной в частной фармакопейной статье или в нормативном документе по качеству;
- в "высоком вакууме": при давлении не более 0,1 кПа и температуре, указанной в частной фармакопейной статье или нормативной документации.

В случае использования иных условий, используемая методика полностью описывается в частной фармакопейной статье.

201020032-2019

2.1.2.32. Осмоляльность

Осмоляльность - показатель, позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора.

Приближенный расчет осмоляльности ξ_m водного раствора проводят по формуле:

$$\xi_m = \nu m \Phi,$$

где: ν - суммарное число ионов, образующихся из одной молекулы растворенного вещества в результате диссоциации. В случае если растворенное вещество не диссоциирует на ионы, $\nu = 1$;

m - моляльность раствора, т.е. число моль растворенного вещества на килограмм растворителя;

Φ - моляльный осмотический коэффициент, учитывающий взаимодействие между ионами противоположного знака в растворе и зависящий от величины m . По мере усложнения состава раствора усложняется и определение величины Φ .

Единицей осмоляльности является осмоль на килограмм (осмоль/кг), но на практике обычно используется единица миллиосмоль на килограмм (мосмоль/кг).

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье осмоляльность

определяют по понижению температуры замерзания раствора. Зависимость между осмоляльностью и понижением температуры замерзания ΔT выражают соотношением:

$$\xi_m = \frac{\Delta T}{1,86} \cdot 1000 \text{ мосмоль/кг.}$$

Прибор. Составными частями прибора (осмометра) являются:

- приспособление для охлаждения сосуда с измерительной ячейкой;

- система для измерения температуры, состоящая из чувствительного к температуре сопротивления (термистора) с соответствующим устройством для измерения тока или разности потенциалов. Измерительное устройство может быть откалибровано в градусах понижения температуры или непосредственно в единицах осмоляльности;

- как правило, приспособление для перемешивания образца.

Методика. Готовят стандартные растворы в соответствии с таблицей 2.1.2.32.-1. Устанавливают нулевое значение на шкале прибора, используя воду Р. Проводят калибровку прибора, используя стандартные растворы: помещают соответствующие объемы стандартного раствора в измерительную ячейку и начинают охлаждение системы. Чтобы предотвратить переохлаждение, измерительное устройство, как правило, программируют на работу при температурах более низких, чем ожидаемое криоскопическое понижение температуры. Подходящее устройство указывает на достижение равновесия. Перед каждым измерением измерительную ячейку ополаскивают соответствующим стандартным раствором.

Таблица 2.1.2.32.-1. - Стандартные растворы для калибровки осмометра

Масса натрия хлорида Р, в граммах на килограмм воды Р	Фактическая осмоляльность (мосмоль/кг)	Теоретическая осмоляльность идеального раствора (мосмоль/кг)	Моляльный осмотический коэффициент	Криоскопическое понижение температуры (°C)
3,087	100	105,67	0,9463	0,186
6,260	200	214,20	0,9337	0,372
9,463	300	323,83	0,9264	0,558
12,684	400	434,07	0,9215	0,744
15,916	500	544,66	0,9180	0,930
19,147	600	655,24	0,9157	1,116
22,380	700	765,86	0,9140	1,302

Те же операции проводят с испытуемым раствором. При этом перед каждым измерением измерительную ячейку ополаскивают испытуемым раствором. Результаты либо непосредственно определяют по шкале прибора, либо рассчитывают по измеренному понижению температуры замерзания. Результаты считают достоверными, если полученное значение осмоляльности испытуемого раствора не выходит за пределы значений осмоляльности двух стандартных растворов, использованных для калибровки.

2.1.2.33. Электропроводность

Сила тока I (в амперах), протекающего через проводник, прямо пропорциональна приложенной электродвижущей силе E (в вольтах) и обратно пропорциональна сопротивлению проводника R (в омах):

$$I = \frac{E}{R}.$$

Электрическая проводимость (ранее называемая удельной электропроводностью) раствора (κ) является, по определению, величиной, обратной сопротивлению (ρ). Сопротивление определяют как отношение напряженности электрического поля к плотности тока. Сопротивление R (Ом) проводника, имеющего площадь сечения S (см²) и длину L (см), рассчитывают по формуле:

$$R = \rho \frac{L}{S}.$$

Таким образом:

$$R = \frac{1}{\kappa} \cdot \frac{L}{S}$$

или

$$\kappa = \frac{1}{R} \cdot \frac{L}{S},$$

где L/S соответствует константе идеальной ячейки.

Единицей электрической проводимости в системе СИ является сименс на метр (См·м⁻¹). На практике электрическую проводимость раствора выражают в сименсах на сантиметр (См·м⁻¹) или в микросименсах на сантиметр (мкСм·см⁻¹). Единицей сопротивления в системе СИ является омметр (Ом·м). На практике сопротивление раствора обычно выражают в ом-сантиметрах (Ом·см). При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье значения электрической проводимости или сопротивления приводят для стандартной температуры 25 °С.

Описание прибора и порядок проведения испытания, описанные ниже, пригодны для лабораторного измерения электрической проводимости, значения которой больше, чем 10 мкСм·см⁻¹. Измерение электрической проводимости воды проводят, как описано в соответствующих частных фармакопейных статьях.

ПРИБОР

Принцип работы используемого прибора (кондуктометра или омметра) основан на измерении сопротивления столба жидкости между электродами погруженного измеряющего устройства (кондуктометрическая ячейка). Во избежание поляризации электродов прибор подключают к переменному току. Прибор также оснащен датчиком температуры и температурным компенсатором.

Кондуктометрическая ячейка содержит два платиновых электрода, каждый с площадью

поверхности S, располагающихся параллельно один к другому на расстоянии L и покрытых платиновой чернью. Обычно оба электрода защищены стеклянной трубкой. Допускается использование других типов ячеек.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ

Определение константы ячейки

Выбирают кондуктометрическую ячейку, соответствующую свойствам и электрической проводимости испытуемого раствора. Чем выше предполагаемая электрическая проводимость, тем большей должна быть величина константы ячейки (низкая ρ). Обычно используют кондуктометрические ячейки с константами порядка 0,1 см⁻¹, 1 см⁻¹ и 10 см⁻¹. Для проведения измерения используют сертифицированный стандартный образец, например, раствор калия хлорида, приемлемый для измерения. Значение электрической проводимости сертифицированного стандартного образца должно быть близким к предполагаемому значению электрической проводимости испытуемого раствора. Допускается использование других сертифицированных стандартных образцов, особенно для ячеек с константой порядка 0,1 см⁻¹. Ячейку промывают несколько раз водой дистиллированной Р и как минимум дважды сертифицированным стандартным образцом, используемым для определения константы кондуктометрической ячейки. Измеряют сопротивление кондуктометрической ячейки, используя сертифицированный стандартный образец при температуре 25 +/- 1 °С. Константа ячейки $K_{\text{ячейки}}$ (см⁻¹) зависит от геометрической формы кондуктометрической ячейки и рассчитывается по формуле:

$$K_{\text{ячейки}} = R_{\text{ССО}} \cdot K_{\text{ССО}},$$

где: $R_{\text{ССО}}$ - измеренное сопротивление в мегаомах;

$K_{\text{ССО}}$ - электрическая проводимость сертифицированного стандартного образца в микросименсах на сантиметр.

Измеренное значение константы $K_{\text{ячейки}}$ кондуктометрической ячейки не должно отличаться от указанного значения более чем на 5%.

Если определение константы кондуктометрической ячейки проводят при температуре, отличающейся от указанной для сертифицированного стандартного материала, значение электрической проводимости рассчитывают по формуле:

$$k_T = k_{T_{\text{ССО}}} \cdot [1 + \alpha(T - T_{\text{ССО}})],$$

где: k_T - значение электрической проводимости при другой температуре;

$k_{T_{\text{ССО}}}$ - значение электрической проводимости сертифицированного стандартного образца;

T - температура, установленная для калибровки;

$T_{\text{ССО}}$ - температура, указанная для сертифицированного стандартного образца;

α - температурный коэффициент для значения электрической проводимости сертифицированного стандартного образца; для калия хлорида $\alpha = 0,021$.

Определение удельной электрической проводимости испытуемого раствора

После калибровки прибора с использованием раствора сертифицированного стандартного образца, кондуктометрическую ячейку промывают несколько раз водой дистиллированной Р и не

менее двух раз испытуемым водным раствором. Последующие измерения проводят в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи.

201020034-2019

2.1.2.34. Спектроскопия в ближней инфракрасной области

Спектроскопия в ближней инфракрасной (БИК) области - метод с широкими и разнообразными применением в фармацевтическом анализе. Ближняя инфракрасная спектральная область охватывает диапазон длин волн от 780 нм до 2500 нм (диапазон волновых чисел от $12\ 800\ \text{см}^{-1}$ до $4000\ \text{см}^{-1}$). В спектрах БИК области представлены главным образом обертоны колебаний C-H, N-H, O-H и S-H и комбинации основных типов колебаний средней инфракрасной области. Они несут сложную химическую и физическую информацию, которая в большинстве случаев извлечена путем математической обработки данных. Полосы в БИК области значительно более слабые, чем полосы основных колебаний в средней ИК области, от которых они происходят. Так как абсорбционные способности в БИК области малы, излучение способно проникать в материал (включая твердые вещества) на несколько миллиметров. Кроме того, многие вещества, такие как стекло, являются относительно прозрачными в этой области длин волн.

В дополнение к стандартным процедурам отбора проб и проведению испытаний, измерения могут быть проведены на образцах *in situ*. Измерения в БИК области могут проводиться, как в автономном режиме (*off-line*), так и в поточном режиме (*at-line, in-line, on-line*) для производственно-аналитической технологии (PAT). Для целей идентификации может потребоваться использование подходящих хемометрических методов. Однако при соблюдении критериев специфичности для качественного метода, химическая идентификация или характеристика твердых тел становится возможна путем прямого сравнения необработанных или предварительно обработанных спектров испытуемого химического образца со спектром стандартного образца.

БИК спектроскопия имеет широкую область применения для химического, физического и процессного анализа, например:

Химический анализ:

- идентификация активных субстанций, вспомогательных веществ, готовых лекарственных форм, промежуточных продуктов производства, химического сырья и упаковочных материалов;

- квалификация активных субстанций, вспомогательных веществ, готовых лекарственных форм, промежуточных продуктов производства и упаковочных материалов, включая спектральное сравнение серий и оценку смены поставщика;

- количественное определение содержания активных субстанций в матрице образца, определение химических чисел, таких как гидроксильное число, определение абсолютного содержания воды, определение степени гидроксирования, контроль содержания растворителей.

Физический анализ:

- кристаллическая форма и кристалличность, полиморфизм, сольваты, размер частиц;

- распадаемость, твердость;

- свойства пленок.

Производственный анализ:

- мониторинг производственных операций, например, синтеза, смешивания, высушивания, гранулирования и покрытия оболочкой с целью контроля производственного процесса;

- контроль и определение конечных точек.

На измерения в БИК области влияют многие химические и физические факторы, описанные ниже; воспроизводимость и релевантность результатов зависят от контроля этих факторов; измерения справедливы обычно только для конкретной модели калибровки.

ПРИБОР

Все измерения в БИК области основаны на прохождении светового излучения через или вглубь образца и измерении интенсивности (прошедшего или отраженного) луча. Спектрометры для измерений в БИК области имеют подходящий источник света (такой как высокостабильная кварцево-вольфрамовая лампа), монохроматор или интерферометр и детектор. Обычные монохроматоры представляют собой акустооптические перестраиваемые фильтры (АОЛФ), дифракционные решетки или призмы. Традиционно многие БИК спектрометры имеют однолучевое строение, хотя некоторые процессы приборов используют внутреннее сравнение и таким образом могут быть двулучевыми (например, приборы с диодной матрицей). Примерами материалов детектора являются кремний, свинца сульфид и индия-галлия арсенид. Примерами некоторых держателей образцов являются обычные держатели кювет, оптоволоконные зонды, погружные ячейки для пропускания, нейтральные боросиликатные флаконы и вращающиеся или подвижные держатели образца. Выбор прибора зависит от предполагаемого применения, особое внимание обращают на пригодность держателя образцов для соответствующего типа анализируемых образцов. Подходящие блоки по обработке данных и их оценке (например, программное обеспечение и компьютер) обычно являются частью системы.

В зависимости от способа измерения и прибора обычно выражают длину волны (λ) в нанометрах (нм) либо волновое число (ν) в обратных сантиметрах (см^{-1}). Пересчет между нанометрами и обратными сантиметрами проводят по формуле:

$$\nu_{\text{см}^{-1}} = 10^7 \cdot \frac{1}{\lambda_{\text{нм}}}.$$

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Режим пропускания. Пропускание (T) является мерой снижения интенсивности излучения при данных длинах волн при прохождении излучения сквозь образец. Образец помещают в оптический луч между источником и детектором. Такое расположение применяется во многих традиционных спектрофотометрах. Полученный спектр может быть представлен непосредственно в виде графика зависимости пропускания (T) и/или поглощения (A) (ось y) от длины волны или волнового числа (ось x).

$$T = \frac{I}{I_0},$$

где: I - интенсивность падающего излучения;

I_0 - интенсивность прошедшего излучения.

$$A = -\log_{10} T = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right).$$

Режим диффузного отражения. Режим диффузного отражения основан на измерении отражения (R) - отношения интенсивности света, отраженного от образца (I) к интенсивности света, отраженного от фона или стандартной отражающей поверхности (I_r). В зависимости от химического состава и физических характеристик образца, БИК излучение может проникать на более или менее существенное расстояние вглубь образца, где может быть поглощено колебательными комбинациями и обертонами аналита, присутствующего в образце. Непоглощенное излучение отражается от образца на детектор. БИК спектр отражения обычно получают путем расчета и построением графика зависимости $\log_{10}(1/R)$ (ось y) от длины волны или волнового числа (ось x).

$$R = \frac{I}{I_r},$$

где: I - интенсивность излучения, диффузно отраженного от образца;

I_0 - интенсивность излучения, диффузно отраженного от фона или отраженного от поверхности сравнения.

$$A_R = \log_{10}\left(\frac{1}{R}\right) = \log_{10}\left(\frac{I_r}{I}\right).$$

Режим пропускания-отражения. Этот режим является комбинацией пропускания и отражения. При измерении пропускания-отражения (T^*) используется зеркало или диффузная отражающая поверхность для отражения излучения, прошедшего сквозь образец, второй раз, удваивая, таким образом, оптический путь. Непоглощенное излучение отражается от образца на детектор,

$$T^* = \frac{I}{I_T},$$

где: I_T - интенсивность прошедшего и отраженного излучения без образца;

I - интенсивность прошедшего и отраженного излучения, измеренная с образцом.

$$A^* = \log_{10}\left(\frac{1}{T^*}\right) = \log_{10}\left(\frac{I_T}{I}\right).$$

ПРИГОТОВЛЕНИЕ/ПОДАЧА ОБРАЗЦА

Приготовление и подача образца могут варьировать в зависимости от режима измерения. Следующие требования являются обязательными для всех методик пробоподготовки:

- оптимизируют время измерения и число сканирований для оптимизации отношения сигнал/шум;
- находят наиболее подходящий режим измерения для предполагаемого применения (пропускание, диффузное отражение, пропускание-отражение);
- находят наилучшую ориентацию образца (например, для минимизации влияния присутствующего тиснения на таблетках);

- находят наиболее подходящее приспособление (например, ячейка пропускания или погружной зонд);
- оптимизируют длину пути в режимах пропускания и пропускания-отражения;
- находят подходящий спектроскопический фоновый стандартный образец;
- подтверждают, что фоновый стандартный образец не меняется во времени, а показания фона являются воспроизводимыми и стабильными с течением времени;
- при измерении движущихся материалов или образцов (для измерений, касающихся производственных процессов) важным является получение репрезентативного спектра (например, с помощью корректировки времени измерения, количества сканирований, сложения индивидуальных спектров или увеличения размера луча);
- проверяют сенсор на возможное засорение, например, от налипшего материала или загрязнения;
- должны быть обоснованы условия проведения измерения (время измерения, размер луча) в отношении минимального размера образца.

При контроле процесса производства в некоторых случаях является невозможным извлечение датчика для сбора справочных данных, получаемых от сравнительного фона; при этом необходимо предусмотреть различные варианты, включая внутреннее сравнение, измерение сравнительного фона с использованием второго детектора и другие. Прямое сравнение спектров возможно только при условии получения спектров относительно фона, обладающего аналогичными оптическими свойствами.

Режим пропускания. Измерение и расчет пропускания (T) зависит от фонового пропускания. Для определения фонового пропускания обычно используют воздух, полимерный диск, пустую кювету, используемый растворитель или, в специальных случаях, стандартный образец. Метод в основном применяется для исследования разведенных и неразведенных жидкостей, дисперсионных систем, растворов и твердых образцов (включая таблетки и капсулы). Для измерения пропускания твердых образцов необходимо использовать подходящие приспособления для образцов. Жидкие образцы исследуются либо в кюветах подходящей длины (обычно от 0,5 мм до 4 мм), прозрачных в БИК области, либо путем погружения оптоволоконного зонда подходящей конфигурации.

Режим диффузного отражения. Данный режим обычно используется для твердых тел. Образцы исследуют непосредственно, либо с помощью подходящего устройства (например, держателя образца), либо путем прямого контакта с оптоволоконным зондом. При контроле процесса производства материалы могут контролироваться через полированное окошко (например, сапфировое) или с использованием оптоволоконного зонда. Должны быть приняты меры для обеспечения воспроизводимости условий измерения спектров от образца к образцу. Для получения базовой линии сканируется отраженное излучение фона, а затем измеряется отражение одного или нескольких исследуемых образцов. В качестве стандартной отражательной поверхности обычно используются керамика, термопластические смолы и золото. Могут использоваться и другие подходящие материалы.

Режим пропускания-отражения. Данный режим обычно используется для жидкостей, суспензий и прозрачных полимерных материалов. Отражатель размещается позади образца таким образом, чтобы удваивать оптический путь. Такая конфигурация может быть адаптирована для совместного использования одной и той же геометрии прибора для системы с отражателем и системы с оптоволоконным зондом, когда источник излучения и детектор располагаются по одну сторону образца. Образец исследуется в кювете с зеркалом или подходящим диффузным отражателем, сделанным либо из металла, либо из инертного вещества (например, высушенного

титана диоксида), которое не поглощает в БИК области. Жидкости также могут быть измерены с использованием in-line зондов пропускания-отражения.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СПЕКТРАЛЬНЫЙ ОТКЛИК

Окружающая среда. При проведении испытаний должны учитываться температура и влажность окружающей среды.

Область контакта образца. Область контакта образца или конец зонда должны быть очищены перед проведением измерения. Аналогично, в in-line или on-line области контакта с образцом не должно быть значительного налипания продукта либо загрязнений, которые могли бы влиять на измерение.

Температура образца. Данный параметр важен при исследовании водных растворов и многих жидкостей, когда различие в несколько градусов может приводить к существенным изменениям спектра, которые могут иметь значительное влияние на анализ. Кроме того, температура играет важную роль при исследовании твердых образцов и порошков, содержащих воду.

Влага и остаточные растворители. Влага и остаточные растворители, присутствующие в образце, приводят к значительным полосам поглощения в БИК области.

Толщина образца. Толщина образца является известным источником спектральной изменчивости и должна учитываться и/или контролироваться, особенно при анализе таблеток и капсул в режиме пропускания. Для измерения прессованных порошков бесконечная толщина обычно достигается при глубине образца более 5 мм (например, во флаконе).

Оптические свойства образца. Для твердых материалов должны учитываться рассеивающие свойства, как поверхности, так и насыпной массы образца. Для записи спектров физически, химически или оптически неоднородных образцов для получения репрезентативного спектра образца может потребоваться увеличение пучка излучения, исследование большого количества образцов или вращение образца. Определенные факторы, такие как степень уплотнения или размер частиц порошков, а также характер поверхности могут вызывать значительные спектральные изменения.

Формы твердого состояния. На вибрационные спектры оказывают влияние различия в формах твердого состояния (полиморфные формы, гидраты, сольваты и аморфные формы). Следовательно, различные кристаллические формы, а также аморфные формы твердых тел можно отличить друг от друга на основании их БИК спектров. В случае наличия различных кристаллических форм, необходимо обеспечить, чтобы и калибровочные стандартные образцы имели распределение форм, подходящее для предполагаемого использования.

Возраст образца. Со временем физические, химические или оптические свойства образцов могут измениться. В зависимости от условий хранения твердые образцы могут абсорбировать или терять воду, а части аморфного вещества могут кристаллизоваться. Материалы, используемые для БИК калибровки, должны быть репрезентативны в отношении будущих образцов и вариативности их матрицы.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ БИК СПЕКТРОВ

Перед разработкой классификации или калибровочной модели во многих случаях и, в частности, для спектров, получаемых в режиме отражения, может потребоваться некоторая форма предварительной математической обработки спектра. Это может быть сделано с целью, например, уменьшения вариативности базовой линии, уменьшения воздействия известных помех, которые оказывают влияние на последующие математические модели, или для упрощения

данных перед их использованием. В некоторых случаях спектры также могут быть нормализованы или скорректировано рассеяние, например, с использованием преобразования стандартного отклонения случайной величины с нормальным распределением. Предварительная спектральная обработка может включать, например, кадрирование, снижение шума и численный расчет производных спектра первого или второго порядка. Производные более высоких порядков использовать не рекомендуется ввиду увеличивающегося спектрального шума.

КОНТРОЛЬ ПАРАМЕТРОВ ПРИБОРА

Прибор эксплуатируют согласно инструкциям изготовителя и регулярно проводят предписанные проверки в соответствии с использованием прибора и его применением. Использование альтернативных способов проверки пригодности прибора применяемого в поточных режимах (on-line и in-line) должно быть научно обосновано. Например, использование стандартных образцов, встроенных в прибор или в отдельный канал/зонд для подтверждения надлежащей работы прибора (проверка практичности).

Перед сканированием образца может понадобиться проведение испытания пригодности системы, а также должны быть проверены характеристики прибора, оказывающие возможное влияние на результат измерения (обычно фотометрический шум и точность установки длин волн). Частота проведения каждой проверки работоспособности прибора должна основываться на оценке рисков с учетом типа прибора и условий окружающей его среды. Например, для приборов, эксплуатирующихся в неблагоприятных условиях окружающей среды с колебаниями температуры и влажности, могут потребоваться частые проверки работоспособности. Также необходимо учитывать случаи, когда измерительная система не может быть извлечена, например, in-line зонд или проточная кювета.

Некоторые элементы прибора могут быть выполнены по индивидуальному заказу, в таком случае необходима и адекватная проверка работоспособности.

Проверка и калибровка шкалы длин волн или волновых чисел (кроме прибора, оснащенного фильтром). Используемую шкалу длин волн, обычно в области между 780 нм и 2500 нм (от $12\ 800\ \text{см}^{-1}$ до $4000\ \text{см}^{-1}$) или в требуемой спектральной области, проверяют с помощью одного или более подходящих стандартных образцов для определения длин волн, которые имеют характеристические максимумы или минимумы в диапазоне используемых длин волн. Подходящими стандартными образцами являются например, метиленхлорид Р, тальк Р, лампы с референсными длинами волн или смесь оксидов редкоземельных металлов. Могут быть использованы и другие подходящие стандартные образцы. Снимают спектр и измеряют положения не менее 3 пиков, находящихся в рабочем диапазоне. Подходящие стандартные образцы оксидов редкоземельных металлов доступны от Национального Института Стандартов и Технологий (NIST). Приборы с Фурье-преобразователем имеют линейный диапазон частот, поэтому достаточно сертификации длины волны на одной частоте.

Проверка и калибровка фотометрической линейности. Проверка фотометрической линейности проводится с помощью набора стандартных образцов пропускания или отражения с известными процентными показателями пропускания или отражения. Для измерения отражения доступны стандарты полимеров легированных углеродом. Удостоверяются, что поглощение используемых материалов является подходящим для предполагаемого линейного рабочего диапазона методики. Первоначальные значения поглощения могут служить в качестве стандартных значений при последующих проверках фотометрической линейности. Модели нелинейных калибровок и, следовательно, нелинейные отклики являются допустимыми при демонстрации пользователем понимания данного процесса.

Спектры стандартных образцов отражения и пропускания подвержены вариабельности вследствие различий экспериментальных условий, в которых производилась их заводская калибровка, и условиями, в которых они впоследствии использовались. Поэтому процентные

значения коэффициентов отражения, предоставляемые вместе с набором калибровочных стандартных образцов, могут быть не применимы для получения "абсолютной" калибровки конкретного прибора. Однако при условии отсутствия изменений физических или химических свойств стандартных образцов и использования такого же фонового материала сравнения, как и при получении сертифицированных значений, последующие измерения этих стандартных образцов при идентичных условиях, включая точное положение пробы, используются для оценки периода сохранения стабильности фотометрического отклика. Отклонение +/- 2% от значения поглощения является приемлемым для длительной стабильности; данная проверка необходима только в случае использования спектров без предварительной обработки.

В таблице 2.1.2.34.-1 приведены рекомендованные условия для проверки пригодности прибора для различных режимов измерения.

Таблица 2.1.2.34.-1. - Проверка пригодности прибора

Режим измерения	Отражение	Пропускание-отражение	Пропускание
Проверка шкалы длин волн (кроме прибора, оснащенного фильтром)	<p>Типовые отклонения для подтверждения соответствия стандартным значениям:</p> <p>+/- 1,0 нм при 780 нм (+/- 16 см⁻¹ при 12 800 см⁻¹); +/- 1,0 нм при 1200 нм (+/- 8 см⁻¹ при 8300 см⁻¹); +/- 1,0 нм при 1600 нм (+/- 6 см⁻¹ при 6250 см⁻¹); +/- 1,5 нм при 2000 нм (+/- 4 см⁻¹ при 5000 см⁻¹); +/- 1,5 нм при 2500 нм (+/- 2 см⁻¹ при 4000 см⁻¹).</p> <p>Для используемого стандартного образца применяют отклонения ближайшей длины волны или волнового числа для каждого пика. Для приборов с диодной матрицей пиксельное разрешение (длина волны между пикселями) чаще всего может достигать до 10 нм. Пиксельное разрешение должно быть адаптировано, чтобы спектральное разрешение было соответствующим. Алгоритмы нахождения пиков является критичными для точности установки длин волн. На практике, точность длины волны пика +/- 2 нм является приемлемой при использовании таких приборов. В качестве альтернативы допускается использовать спецификации производителя прибора.</p>		
Стендовые/мобильные приборы	<p>Измеряют тальк Р с использованием подходящей среды или опико-волоконного зонда. Тальк Р имеет подходящие для калибровки характеристические пики при 948 нм, 1391 нм и 2312 нм. Альтернативно может использоваться подходящий стандартный образец, обеспечивающий точность длины волны в рабочем диапазоне методики. Например,</p> <p>Суспензия 1,2 г сухого титана диоксида Р в метиленхлориде Р приблизительно 4 мл метиленхлорида Р используется непосредственно для кюветы или зонда. Титана диоксид не поглощает в области БИК записывают максимальной номинальной шириной полосы пропускания 10 нм при 2500 нм (16 см⁻¹ при 4000 см⁻¹). Метиленхлорид имеет характеристические острые полосы при 1155 нм, 1366 нм, 1417 нм, 1690 нм, 1838 нм, 1894 нм, 2068 нм и 2245 нм. Для калибровки выбирают три пика в пределах диапазона длин волн. Также может использоваться и другой подходящий стандартный образец.</p>		

измеряют внутренний нм, 1366 нм, 1417 нм, стандарт полистирола, 1690 нм, 1838 нм, 1894 нм, если он встроен, или нм, 2068 нм и 2245 нм. измеряют стандартный образец NIST или другой прослеживаемый материал, и оценивают для калибровки три пика в пределах диапазона длин волн. Также может использоваться и другой подходящий стандартный образец, такой как жидкий стандартный образец пропускания-отражения в смеси с титана диоксидом или любой другой отражающей средой.

Приборы для производственного процесса
 В случае если на практике невозможно измерить прослеживаемый стандартный образец в точке измерения образца, используют внутренние стандартные материалы, такие как полистирол, стекловолокно или растворитель и/или водяной пар. Альтернативно устанавливают второй внешний канал/зонд.

Для приборов с Фурье-преобразователем калибровка шкалы волновых чисел может быть проведена с использованием узкой изолированной линии водяного пара, например, линии при $7306,74 \text{ см}^{-1}$, или $7299,45 \text{ см}^{-1}$, или $7299,81 \text{ см}^{-1}$ или узкой линии сертифицированного стандартного образца.

Проверка сходимости длин волн (кроме прибора, оснащенного фильтром)
 Стандартное отклонение длины волны должно быть сопоставимо со спецификациями производителя прибора либо быть научно обоснованным.

Таблица 2.1.2.34.-1. - (продолжение)

Режим измерения	Отражение	Пропускание-отражение	Пропускание
Стендовые/мобильные приборы	Проверяют сходимость длин волн с использованием подходящего внешнего или внутреннего стандартного образца.		
Приборы для производственного процесса	Проверяют сходимость длин волн с использованием подходящего внешнего или внутреннего стандартного образца.		
Проверка фотометрической линейности и стабильности отклика <1>	Измеряют 4 фотометрических стандартных образца в пределах рабочего диапазона поглощения методики.		

Стендовые/мобильные приборы	<p>Анализируют стандартных образца отражения, например, в диапазоне (10 - 99)%, включая 10%, 20%, 40% и 80%. В некоторых случаях может быть использовано значение 2%. Оценивают наблюдаемые значения поглощения относительно стандартных, например, с помощью линейной регрессии. Для первой проверки фотометрической линейности прибора допустимыми являются отклонения 1,00 +/- 0,05 для наклона и 0,00 +/- 0,05 для отсекаемого отрезка. При последующих проверках фотометрической линейности в качестве стандартных показателей поглощения могут быть использованы показатели, полученные при первой проверке.</p>	4	<p>При измерениях пропускания-отражения могут быть использованы подходящие стандартные образцы отражения или пропускания и критерии оценки.</p>	<p>Анализируют стандартных образца пропускания во всем рабочем диапазоне поглощения моделируемых данных. Оценивают наблюдаемые значения поглощения относительно стандартных, например, с помощью линейной регрессии. Для первой проверки фотометрической линейности прибора допустимыми являются отклонения 1,00 +/- 0,05 для наклона и 0,00 +/- 0,05 для отсекаемого отрезка. При последующих проверках фотометрической линейности в качестве стандартных показателей поглощения могут быть использованы показатели, полученные при первой проверке.</p>	4
Приборы для производственного процесса	<p>В случае если невозможно измерить фотометрический стандартный образец отражения или пропускания в точке измерения образца, используют фотометрические стандартные образцы, встроенные в прибор. Для приборов для производственного процесса для проверки фотометрической линейности могут быть использованы внутренние фотометрические стандартные образцы. В этих случаях следуют проверенным допускам от производителя прибора.</p>				
Проверка фотометрического шума <1>	<p>Фотометрический шум в соответствующей фотометрической области спектра определяют с использованием подходящих стандартных образцов отражения, например, стандарты белых керамических плиток или стандарты полимеров, легированных углеродом. Используют методологию и спецификации производителя прибора.</p>				
Стендовые/мобильные приборы	<p>Сканируют стандартный образец отражения низкого потока (например, 5% или 10%, стандартный образец полимера, легированного углеродом) в соответствии с рекомендациями изготовителя спектрофотометра в подходящем диапазоне длин волн и рассчитывают фотометрический шум как соотношение пик</p>		<p>стандартный образец пропускания высокого потока (например, 90% или 99%, стандартный образец</p>	<p>Сканируют стандартный образец пропускания высокого потока (например, 90% или 99%, стандартный образец</p>	

сигнала/пик базовой линии.

полимера,
легированного
углеродом) в
соответствии с
рекомендациями
изготовителя
спектрофотометра в
соответствующем
диапазоне длин
волн/волновых чисел
и рассчитывают
фотометрический шум
как соотношение пик
сигнала/пик базовой
линии.

Таблица 2.1.2.34.-1. - (окончание)

Режим измерения	Отражение	Пропускание-отражение	Пропускание
Приборы для производственного процесса	Как описано выше или, при практической возможности, специфицированных стандартный образец, встроенный в прибор.	при отсутствии такой возможности, для проверки шума и характеристик используют	Как описано выше или, при отсутствии такой практической возможности, для проверки шума и специфицированных характеристик используют стандартный образец, встроенный в прибор.

<1> Проверка фотометрической линейности и Проверка фотометрического шума не требуется для приборов, использующихся для простых испытаний на подлинность, для которых фотометрическое поглощение не используется как часть стратегии моделирования (например, простая корреляция с поглощающими длинами волн).

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА)

Создание библиотеки стандартных спектров. Снимают спектры подходящего количества репрезентативных образцов известного вещества с прослеживаемыми свойствами и типичной изменчивостью (например, по форме твердого тела, размеру частиц и т.п.). Библиотеки создаются с использованием репрезентативных образцов в подходящих условиях окружающей среды. Набор полученных спектров представляет собой информацию, которая может быть использована для идентификации анализируемого образца.

Коллекция спектров в библиотеке может быть представлена различными способами, определяемыми математическим методом, используемым для идентификации. Такими способами могут быть:

- все индивидуальные спектры, представляющие вещество;

- усредненный спектр измеренных серий для каждого химического вещества;
- при необходимости, описание изменчивости в спектрах вещества.

Количество спектров веществ в библиотеке зависит от ее специфического применения. Все спектры в используемой библиотеке должны иметь одинаковые:

- спектральный диапазон и количество исходных точек;
- технику измерения;
- предварительную обработку данных.

Если создаются подгруппы (подбиблиотеки), то для каждой группы независимо применяются вышеупомянутые критерии. Подбиблиотеки валидируют индивидуально. Исходные спектральные данные для подготовки библиотеки спектров должны быть архивированы. При любом математическом преобразовании следует соблюдать осторожность, так как в данные могут быть внесены артефакты или может быть потеряна существенная информация (необходимая для методов квалификации). Пригодность используемого алгоритма должна быть подтверждена успешной валидацией методики, и во всех случаях необходимо дать рациональное обоснование использования математического преобразования.

Прямое сравнение спектров испытуемого вещества и стандартного образца. Если позволяет специфичность, для целей качественной химической или физической идентификации использование спектральной библиотеки сравнения может не требоваться.

Оценка данных. Проводится прямое сравнение спектра испытуемого вещества с индивидуальным или средним стандартным спектром всех веществ в базе данных на основе их математической корреляции или других соответствующих алгоритмов. В алгоритме, применяющемся для целей идентификации, может быть использован набор известных средних стандартных спектров и изменчивость этих средних спектров; кроме того, можно добиться визуального сравнения путем наложения спектральных данных если присутствует специфичность. Существуют различные алгоритмы, такие как анализ главных компонент, кластерный анализ, мягкое независимое моделирование по аналогии классов. Надежность методики, выбранной для конкретного использования, должна быть валидирована.

Валидация модели. Методики идентификации с использованием прямого сравнения спектров должны быть валидированы в соответствии с процедурами валидации методики идентификации. Для качественных методик валидационными характеристиками являются робастность и специфичность.

АНАЛИЗ ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ

Относительное сравнение спектров. Для целей такого анализа предельного содержания, как максимальная или минимальная оптическая плотность, при которых поглощает аналит, когда происходит сравнение спектров, калибровка не требуется. Кроме того, для контроля конечной точки сушки, в пределах специфичных длин волн поглощения, может быть использован подход, как в качественном анализе. Необходимо продемонстрировать пригодность спектрального диапазона и предварительной обработки данных (при ее использовании) для намеченных целей.

Специфичность. Для предельного испытания должна быть продемонстрирована относительная отличительная способность. Объем испытаний по определению специфичности зависит от применения и контролируемых рисков. Изменчивость в концентрациях матрикса в пределах рабочего диапазона не должна оказывать влияние на измерение.

АНАЛИЗ ТРЕНДОВ

Относительное сравнение спектров. Калибровка не обязательна при сравнении спектров с целью анализа трендов, таких как подход подвижного блока для расчета статистических параметров, таких как среднее, медианное и стандартное отклонение. Например, для контроля однородности смеси с использованием БИК спектроскопии принят такой метод анализа данных. Для анализа трендов должны использоваться подходящие спектральные диапазоны и алгоритмы.

Специфичность. Должна быть продемонстрирована относительная отличительная способность анализа трендов. Объем испытаний по определению специфичности зависит от применения и контролируемых рисков. Изменчивость в концентрациях матрикса в пределах рабочего диапазона не должна оказывать влияние на анализ трендов.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ

Создание библиотеки спектров сравнения для калибровочной модели. Калибровка - процесс построения математической модели, связывающей отклик, полученный при сканировании образца аналитическим прибором, со свойствами образцов. Может использоваться любая модель калибровки, которая может быть ясно описана точным математическим выражением и обеспечивает получение соответствующих результатов. Регистрируют спектры соответствующего количества репрезентативных образцов с известными или впоследствии устанавливаемыми значениями показателя (например, содержание воды) по всему измеряемому диапазону. Количество образцов для калибровки будет зависеть от сложности матрицы образца и оказываемых воздействий (например, температура, размер частиц и т.п.). Все образцы должны давать количественные результаты в пределах калибровочного интервала, определенного в соответствии с предполагаемым назначением методики. Обычно используются модель множественной линейной регрессии, регрессия главных компонент и метод частных наименьших квадратов. Для калибровочных моделей, полученных методом регрессии главных компонент и методом частных наименьших квадратов, по коэффициентам регрессии и/или весовым коэффициентам можно построить график и области наибольших коэффициентов или весовых коэффициентов сопоставить со спектром аналита. Диаграммы расчетной остаточной ошибки суммы квадратов способствуют оптимизации числа факторов метода регрессии главных компонент и метода частных наименьших квадратов.

Предварительная обработка данных. Выбор длины волны или исключение некоторых диапазонов длин волн могут увеличить правильность и робастность калибровочных моделей. К данным может быть применено сжатие длин волн (усреднение длин волн).

Параметры валидации модели. Валидационные характеристики методик на основе спектроскопии в БИК области, аналогичны параметрам валидации любой другой аналитической методики. Специфические критерии приемлемости для каждого параметра валидации должны соответствовать предполагаемому назначению методики. Для количественных методик валидационными характеристиками являются правильность, линейность, прецизионность (сходимость и внутрилабораторная прецизионность), робастность и специфичность.

ПОСЛЕДУЮЩАЯ ОЦЕНКА МОДЕЛИ

Валидированные для использования БИК модели подлежат последующей регулярной оценке пригодности и мониторингу параметров валидации.

ПЕРЕНОС БАЗ ДАННЫХ

При переносе баз данных на другой прибор должны быть учтены спектральный диапазон, количество экспериментальных точек, спектральное разрешение и другие параметры. Для демонстрации того, что модель остается пригодной для новой базы данных или нового прибора, в дальнейшем должны быть предусмотрены процедуры и установлены соответствующие критерии.

2.1.2.35. Общий органический углерод в воде для фармацевтического применения

Определение содержания общего органического углерода (ООУ) является косвенным методом определения содержания органических веществ в воде для фармацевтического применения. Определение содержания ООУ может также использоваться при контроле выполнения различных операций в производстве лекарственных средств.

Поскольку для определения содержания ООУ могут применяться различные методики, в данной общей фармакопейной статье приведены не описания методик, а их квалификация и интерпретация результатов в предельных испытаниях. Испытания раствора сравнения проводят через определенные интервалы времени в зависимости от частоты измерений; раствор готовят с использованием легкоокисляющейся субстанции (например, сахарозы) с такой концентрацией, чтобы сигнал прибора соответствовал измеряемому пределу содержания ООУ. Пригодность системы проверяют с использованием трудноокисляющейся субстанции (например, 1,4-бензохинона).

Разные типы приборов для определения ООУ в воде для фармацевтического применения, как правило, предназначены для полного окисления органических молекул в образце воды до углерода диоксида с последующим измерением его количества, используемого затем для расчета концентрации углерода в воде.

Используемый прибор в процессе работы должен различать органический углерод и неорганический углерод, который присутствует в виде карбонатов. Это может обеспечиваться путем определения количества неорганического углерода и вычитанием его из количества общего углерода или удалением неорганического углерода из образца при помощи продувания перед окислением. В процессе продувания из испытуемого образца могут удаляться и органические молекулы, но часть связанного с ними углерода в воде для фармацевтического применения незначительна.

Прибор. Используют откалиброванный прибор, установленный в режим "on-line" или "off-line". Пригодность системы проверяют, как описано ниже, через определенный промежуток времени. Прибор должен иметь предел обнаружения углерода 0,05 мг/л или менее, соответственно паспорту изготовителя прибора.

Вода для определения содержания ООУ. Используют воду высокоочищенную, соответствующую следующим требованиям:

- электропроводность не более $1,0 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ при температуре 25 °С;
- содержание общего органического углерода: не более 0,1 мг/л.

В зависимости от типа используемого прибора критическим параметром может быть также содержание в воде тяжелых металлов или меди, что должно быть указано в инструкции изготовителя прибора.

Подготовка посуды. Используют посуду, тщательно вымытую с помощью метода, позволяющего удалить органические вещества. Для последнего промывания используют воду для определения содержания ООУ.

Раствор сравнения. Сахарозу Р, предварительно высушенную при температуре 105 °С в течение 3 ч, растворяют в воде для определения содержания ООУ, получая раствор, содержащий 1,19 мг/л сахарозы (0,50 мг/л углерода).

Испытуемый раствор. Испытуемую воду собирают, исключая минимальное воздушное

пространство, в воздухонепроницаемый контейнер, используя все возможные меры для предотвращения загрязнения. Испытание проводят с минимальной задержкой по времени с целью уменьшения возможного загрязнения воды от контейнера и его укупорочного материала.

Раствор для проверки пригодности системы. Готовят раствор 0,75 мг/л 1,4-бензохинона Р в воде для определения содержания ООУ (0,50 мг/л углерода).

Контрольная вода для определения содержания ООУ. Используют воду для определения содержания ООУ, полученную одновременно с водой для приготовления раствора сравнения и раствора для проверки пригодности системы.

Контрольные растворы. Кроме контрольной воды для определения содержания ООУ готовят подходящие контрольные растворы или другие растворы, необходимые для восстановления базовой линии или корректирования калибровки в соответствии с инструкцией изготовителя прибора; используя контрольные растворы, устанавливают ноль прибора.

Проверка пригодности системы. Проводят испытания указанных растворов и записывают сигналы прибора: вода для определения содержания ООУ, раствор сравнения, раствор для проверки пригодности системы. Эффективность сигналов, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$\frac{r_{ss} - r_w}{r_s - r_w} \cdot 100,$$

где: r_w - сигнал прибора для воды для определения содержания ООУ;

r_s - сигнал прибора для раствора сравнения;

r_{ss} - сигнал прибора для раствора для проверки пригодности системы.

Система считается пригодной, если эффективность сигнала прибора составляет не менее 85% и не более 115% от теоретического сигнала.

Методика. Записывают сигнал (r_u) для испытуемого раствора. Испытуемый раствор выдерживает испытание, если значение r_u превышает значение $r_s - r_w$.

Данная методика может быть выполнена в режиме "on-line" на приборе, который соответствующим образом откалиброван и соответствует требованиям пригодности системы. Выбранное место расположения прибора должно обеспечивать репрезентативность показаний прибора в отношении используемой воды.

201020036-2019

2.1.2.36. Хроматографические методы разделения

Хроматографическими называют многостадийные методы разделения, в которых компоненты образца распределяются между двумя фазами (неподвижной и подвижной). неподвижная фаза может быть твердым веществом, жидкостью, нанесенной на твердый носитель, или гелем. неподвижная фаза может помещаться в колонку, наноситься в виде тонкого слоя или пленки и т.д. подвижная фаза может быть газом, жидкостью или сверхкритическим газом (флюидом). Разделение может быть основано на адсорбции, распределении (разделении) масс, ионном обмене и т.д. или на различиях в физико-химических свойствах молекул, таких, как размер, масса, объем и т.д.

Данный раздел содержит определения и расчеты общих параметров и применимых ко всем

хроматографическим методам требований для пригодности системы. Принципы разделения, описание приборов и методик приводятся в следующих общих статьях:

- Бумажная хроматография (2.1.2.25);
- Тонкослойная хроматография (2.1.2.26);
- Газовая хроматография (2.1.2.27);
- Высокоэффективная жидкостная хроматография (2.1.2.28);
- Эксклюзионная хроматография (2.1.2.29);
- Сверхкритическая флюидная хроматография.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для установления пригодности хроматографической системы и расчета критериев приемлемости в частных фармакопейных статьях использованы приведенные ниже определения. Ряд параметров (например, отношение сигнал/шум и разрешение) может быть рассчитан с помощью программного обеспечения, предоставляемого производителем используемого оборудования. Обеспечение соответствия способов расчета, используемых в программном обеспечении, требованиям Фармакопеи и внесение необходимых поправок в случае их несоответствия входит в ответственность пользователя.

Хроматограмма - (графическое или иное представление зависимости сигнала детектора, цвета и интенсивности зон, концентрации веществ в элюате или другой количественной величины, используемой для измерения концентрации веществ в элюате, от времени, объема или расстояния. В идеале хроматограммы представляют собой последовательность гауссовых пиков, расположенных на базовой линии (рисунок 2.1.2.36.-1).

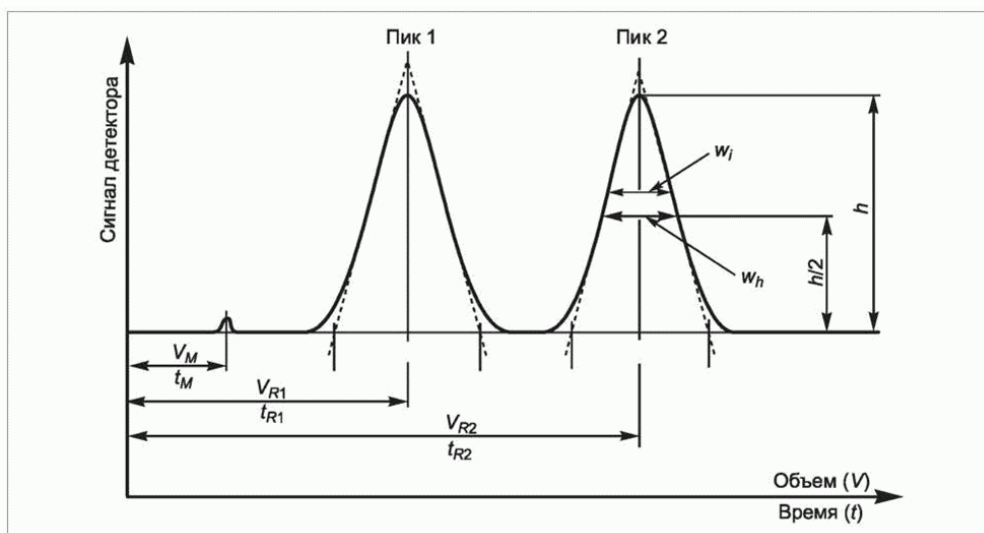


Рисунок 2.1.2.36-1. - Схематическое изображение хроматограммы.

Пик - участок хроматограммы с записанным сигналом детектора при элюировании из колонки одного компонента (или двух и более неразделенных компонентов).

Пик может быть охарактеризован площадью пика, или высотой пика (h) и шириной пика на половине высоты (w_h), или высотой пика (h) и шириной пика между точками перегиба (w_i). Для гауссовых пиков (рисунок 2.1.2.36.-1) выполняется соотношение:

$$w_h = 1,18w_i.$$

Зона адсорбции - часть хроматографической пластинки, содержащая адсорбированное определяемое вещество и визуализируемая в виде пятна (круглого или эллипсовидного) или полосы.

Время удерживания (t_R) - время, необходимое для элюирования компонента (рисунок 2.1.2.36.-1, шкала базовой линии в минутах).

Объем удерживания (V_R) - объем подвижной фазы, необходимый для элюирования компонента. Объем удерживания может быть рассчитан по времени удерживания и скорости подвижной фазы (F) (в миллилитрах в минуту) по формуле:

$$V_R = t_R \times F.$$

"Мертвое" время (t_M) - время, необходимое для элюирования неудерживаемого компонента (рисунок 2.1.2.36.-1, шкала базовой линии в минутах). В эксклюзионной хроматографии используют символ t_0 (см. ниже).

"Мертвый" объем (V_M) - объем подвижной фазы, необходимый для элюирования неудерживаемого компонента. "Мертвый" объем может быть рассчитан по "мертвому" времени и скорости подвижной фазы (F) (в миллилитрах в минуту) по формуле:

$$V_M = t_M \times F.$$

В эксклюзионной хроматографии используют символ V_0 (см. ниже).

Коэффициент удерживания (k) - характеристика, определяемая по формуле:

$$k = \frac{\text{количество вещества в неподвижной фазе}}{\text{количество вещества в подвижной фазе}} = K_C \frac{V_s}{V_M},$$

где: K_C - константа распределения (известная также как коэффициент равновесного распределения);

V_s - объем неподвижной фазы;

V_M - объем подвижной фазы.

Коэффициент удерживания компонента может быть определен из хроматограммы по формуле:

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M}.$$

Общее время подвижной фазы (t_i) - время удерживания компонента, молекулы которого меньше, чем размер наименьшей поры геля в эксклюзионной хроматографии (известное также как полное время эксклюзии) (рисунок 2.1.2.36.-2).

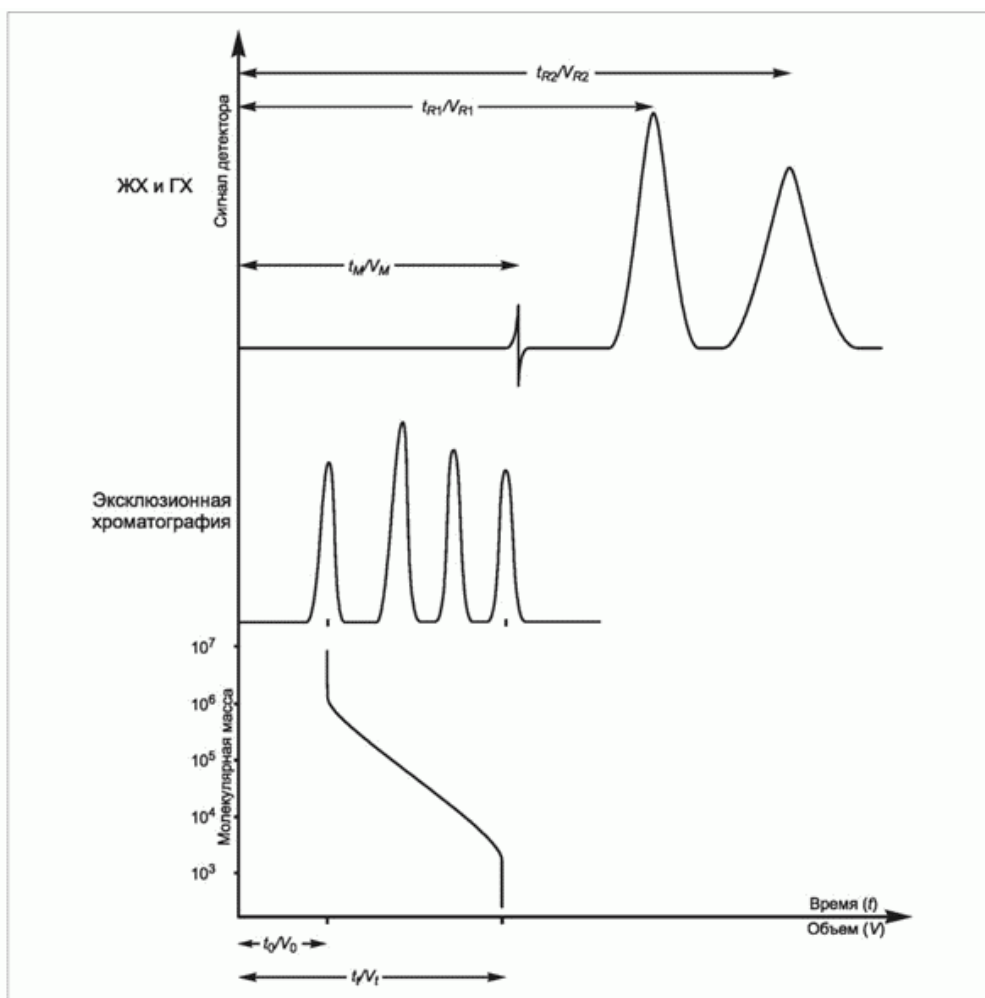


Рисунок 2.1.2.36.-2 - Временные/объемные показатели хроматограмм.

Полный объем эксклюзии (V_t) - объем удерживания компонента, молекулы которого меньше, чем размер наименьшей поры геля в эксклюзионной хроматографии. Полный объем эксклюзии может быть рассчитан по общему времени подвижной фазы и скорости подвижной фазы (F) (в миллилитрах в минуту) по формуле:

$$V_t = t_t \times F.$$

Время удерживания неудерживаемого компонента (t_0) - время удерживания компонента, молекулы которого больше, чем размер наибольшей поры геля в эксклюзионной хроматографии (рисунок 2.1.2.36.-2).

Объем удерживания неудерживаемого компонента (V_0) - объем удерживания компонента, молекулы которого больше, чем размер наибольшей поры геля в эксклюзионной хроматографии. Объем удерживания неудерживаемого компонента может быть рассчитан по времени удерживания неудерживаемого компонента и скорости подвижной фазы (F) (в миллилитрах в минуту) по формуле:

$$V_0 = t_0 \times F.$$

Константа распределения (K_0) - характеристика элюентных свойств компонента в определенной колонке в эксклюзионной хроматографии, рассчитываемая по формуле:

$$K_0 = \frac{t_R - t_0}{t_i - t_0}.$$

Коэффициент замедления (R_F) - характеристика относительной скорости перемещения компонента в тонком слое (известная также как коэффициент удерживания (R_f) в плоскостной хроматографии). Коэффициент замедления равен отношению расстояния от точки нанесения пробы до центра зоны адсорбции и расстояния, пройденного фронтом растворителя от точки нанесения пробы (рисунок 2.1.2.36.-3):

$$R_F = \frac{b}{a},$$

где: b - расстояние, пройденное компонентом;

a - расстояние, пройденное фронтом растворителя.

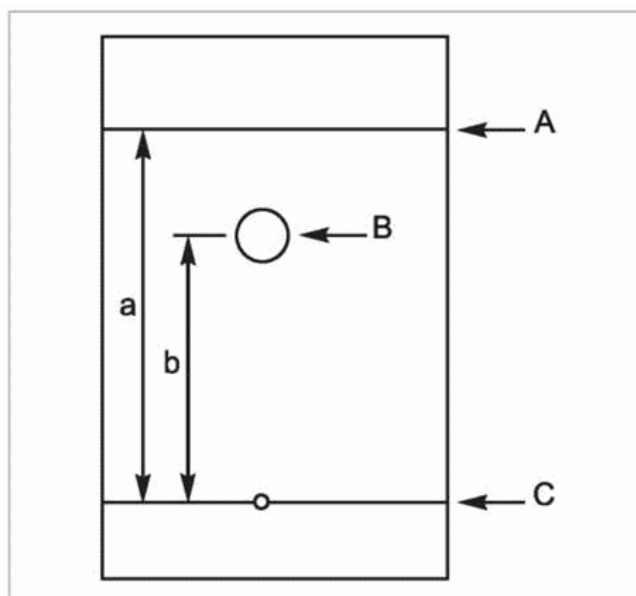


Рисунок 2.1.2.36.-3 - Схематическое изображение тонкослойной хроматограммы. А - фронт подвижной фазы; В - пятно; С - линия нанесения пробы (линия старта).

Число теоретических тарелок (N) - характеристика эффективности (кажущейся эффективности) колонки. Число теоретических тарелок может быть рассчитано по данным, полученным в зависимости от методики как при изотермическом или изократическом режимах, так и режиме постоянной плотности по формуле, в которой величины t_R и w_h должны быть выражены в одинаковых единицах:

$$N = 5,54 \left(\frac{t_R}{w_h} \right)^2,$$

где: t_R - время удерживания пика компонента;

w_h - ширина пика на половине его высоты.

Число теоретических тарелок зависит как от компонента, так и используемой колонки и ее температуры, а также от подвижной фазы и времени удерживания.

Объем задержки (D) - объем между точкой, при которой происходит смешение элюентов, и входом в колонку (известный также как объем задержки градиента). Объем задержки может быть определен в приведенных ниже условиях хроматографирования.

Колонка: хроматографическую колонку заменяют подходящей капиллярной трубкой (например, длиной 1 м и внутренним диаметром 0,12 мм);

Подвижная фаза:

- подвижная фаза А: вода Р;

- подвижная фаза В: 0,1% (об/об) раствор ацетона Р;

Время (мин)	Подвижная фаза А (% об/об)	Подвижная фаза В (% об/об)
0 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 30	0	100

Скорость подвижной фазы: устанавливают до достаточного обратного давления (например, 2 мл/мин);

Детектирование: спектрофотометр, при длине волны 265 нм,

Определяют время ($t_{0,5}$) (в минутах), при котором оптическая плотность увеличивается на 50% (рисунок 2.1.2.36.-4).

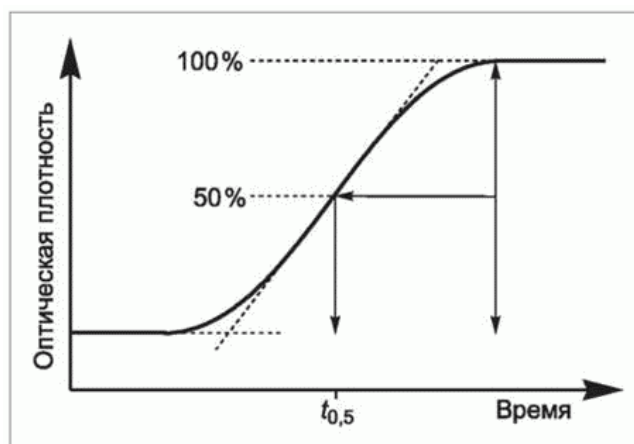


Рисунок 2.1.2.36.-4. - Определение объема градиентной задержки.

$$D = t_D \times F,$$

где: t_D - $t_{0,5} - 0,5t_G$ (в минутах);

t_G - предварительно установленное время градиента (равное 20 мин);

F - скорость подвижной фазы (в миллилитрах в минуту).

Коэффициент симметрии (A_s) - характеристика симметричности пика, (рисунок 2.1.2.36.-5), рассчитываемая по формуле:

$$A_s = \frac{w_{0,05}}{2d},$$

где: $w_{0,05}$ - ширина пика на одной двадцатой его высоты;

d - расстояние между перпендикуляром, опущенным из максимума пика, и передней границей пика на одной двадцатой его высоты.

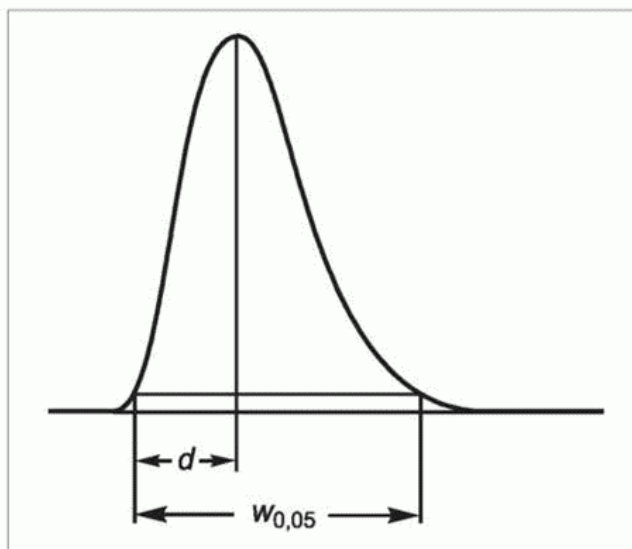


Рисунок 2.1.2.36.-5. - Схематическое изображение пика с растянутым задним фронтом.

Значение A_s , равное 1,0, означает полную симметрию. Если $A_s > 1,0$, пик имеет растянутый задний фронт ("хвост"); если $A_s < 1,0$, пик имеет растянутый передний фронт.

Разрешение (R_s) - характеристика степени разделения между пиками двух компонентов (рисунок 2.1.2.36.-6), которая может быть рассчитана по формуле:

$$R_s = \frac{1,18(t_{R2} - t_{R1})}{w_{h1} - w_{h2}},$$

где: $t_{R2} > t_{R1}$

t_{R1} и t_{R2} - времена удерживания пиков;

w_{h1} и w_{h2} - ширина пиков на половине высоты.

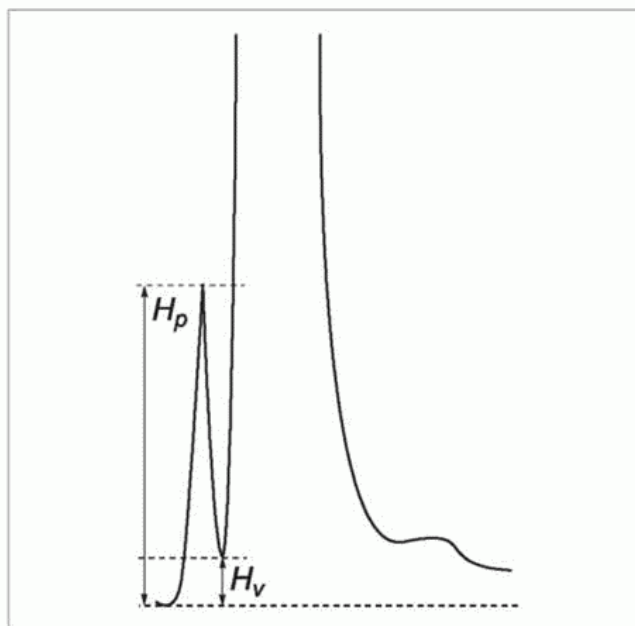


Рисунок 2.1.2.36.-6. - Схематическое изображение неразделившихся пиков.

В количественной плоскостной хроматографии с использованием денситометрии вместо времен удерживания используют пройденные расстояния, и разрешение между пиками двух компонентов рассчитывают по формуле:

$$R_s = \frac{1,18a(R_{F2} - R_{F1})}{w_{h1} - w_{h2}},$$

где: R_{F1} и R_{F2} - коэффициенты замедления пиков;

w_{h1} и w_{h2} - ширина пиков на половине их высоты;

a - расстояние, пройденное фронтом растворителя.

Отношение пик/впадина (p/v) - характеристика, используемая в качестве критерия пригодности хроматографической системы в испытании на родственные примеси, когда разделение двух пиков до базовой линии не достигнуто (рисунок 2.1.2.36.-7). Отношение пик/впадина рассчитывают по формуле:

$$p/v = \frac{H_p}{H_v},$$

где: H_p - высота меньшего пика относительно экстраполированной базовой линии;

H_v - высота над экстраполированной базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей меньший и больший пики.

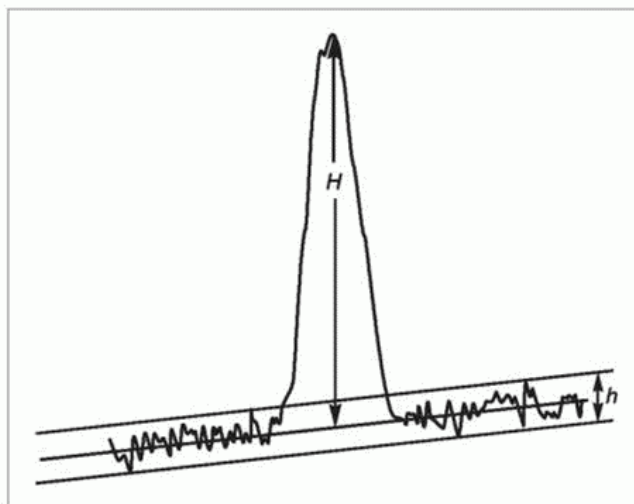


Рисунок 2.1.2.36.-7. - Схематическое изображение параметров для расчета отношения сигнал/шум.

Относительное удерживание (r) (характеристика, рассчитываемая по формуле:

$$r = \frac{t_{Ri} - t_M}{t_{Rst} - t_M},$$

где: t_{Ri} - время удерживания пика определяемого компонента;

t_{Rst} - время удерживания пика сравнения (обычно пик испытуемого вещества);

t_M - "мертвое" время.

Неоткорректированное относительное удерживание (r_G) рассчитывают по формуле:

$$r_G = \frac{t_{Ri}}{t_{Rst}}.$$

При отсутствии других указаний значения относительного удерживания, указанные в частных фармакопейных статьях, соответствуют неоткорректированному относительному удерживанию.

В плоскостной хроматографии вместо t_{Rst} и t_{Ri} используют коэффициенты замедления R_{St} и R_{Fi} . Полученное значение является коэффициентом R_{St} .

Отношение сигнал/шум (S/N) - характеристика влияния кратковременного шума на прецизионность количественного определения. Отношение сигнал/шум рассчитывают по формуле:

$$S / N = \frac{2H}{h},$$

где: H - высота пика (рисунок 2.1.2.36.-7) рассматриваемого компонента на хроматограмме указанного раствора сравнения; высоту измеряют от максимума пика до экстраполированной базовой линии сигнала, наблюдаемого на расстоянии, равном не менее пятикратной ширине пика на половине его высоты;

h - область фонового шума на хроматограмме, полученной при введении или нанесении контрольного раствора, наблюдаемая на расстоянии, равном не менее пятикратной ширине пика на половине высоты пика на хроматограмме указанного раствора сравнения, и, по возможности, расположенная по обе равные стороны от места возможного обнаружения пика.

Повторяемость системы - характеристика сигнала, выражаемая в виде рассчитанного относительного стандартного отклонения в процентах (s_r (%)) последовательных серий измерений для не менее трех введений или нанесений раствора сравнения и рассчитываемая по формуле:

$$s_r(\%) = \frac{100}{\bar{y}} \sqrt{\frac{\sum (y_i - \bar{y})^2}{n - 1}},$$

где: y_1 - индивидуальные значения площади пика, высоты пика или отношения площадей в методе внутреннего стандарта;

\bar{y} - среднее индивидуальных значений;

n - число индивидуальных значений.

Неучитываемый предел - предел, при котором и ниже которого пики не учитываются.

ПРИГОДНОСТЬ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Различные части применяемого оборудования должны быть квалифицированы и способны к достижению уровня функционирования, необходимого для проведения испытания или количественного определения.

Испытания пригодности системы являются неотъемлемой частью методики и используются для обеспечения надлежащего функционирования хроматографической системы. Для оценки работы колонки обычно используют следующие параметры: кажущаяся эффективность, коэффициент удерживания (коэффициент распределения масс), разрешение и коэффициент симметрии.

На хроматографическое поведение могут влиять следующие факторы:

- состав, ионная сила, температура и кажущийся рН подвижной фазы;

- скорость подвижной фазы, размеры колонки, температура колонки и давление;

- характеристика неподвижной фазы, в том числе тип хроматографического носителя (состоящий из частиц, или монолитный), размер частиц или макропор, пористость, удельная площадь поверхности;

- химическая модификация поверхности неподвижной фазы (обращенно-фазовая и другие модификации), степень химической модификации (блокирование концевых групп, т.е. эндкепирование), содержание углерода в процентах и т.д.).

При отсутствии других указаний должны выполняться следующие требования и любые другие дополнительные требования, приведенные в частной фармакопейной статье:

- при испытании на родственные примеси и количественном определении величина коэффициента симметрии пика, полученного на хроматограмме раствора сравнения, используемого для количественных расчетов, должна находиться в пределах от 0,8 до 1,5 при отсутствии других указаний;

- при количественном определении действующего вещества при значении 100% для чистого вещества, максимально допустимое относительное стандартное отклонение (s_r (%)) для заданных пределов рассчитывают из серии введений раствора сравнения по формуле:

$$s_r(\%)_{\max} = \frac{KB\sqrt{n}}{t_{90\%,n-1}},$$

где: K - константа (0,349), полученная из уравнения $K = \frac{0,6}{\sqrt{2}} \cdot \frac{t_{90\%,5}}{\sqrt{6}}$, в котором $\frac{0,6}{\sqrt{2}}$ соответствует значению относительного стандартного отклонения (в процентах) при шести повторных вводах пробы для $B = 1,0$;

B - верхний предел количественного содержания, указанный в частной фармакопейной статье, минус 100%;

n - число повторных вводов раствора сравнения ($3 \leq n \leq 6$);

$t_{90\%,n-1}$ - коэффициент Стьюдента t при доверительной вероятности 90% в двустороннем интервале с числом степеней свободы $n - 1$.

При отсутствии других указаний, максимально допустимое относительное стандартное отклонение не должно превышать соответствующих значений, приведенных в таблице 2.1.2.36.-1. Данное требование не распространяется на испытания на родственные примеси - в испытании на родственные примеси предел количественного содержания (соответствующий отношению сигнал/шум, равному 10) должен быть равен или меньше неучитываемого предела.

Таблица 2.1.2.36.-1. - Требования к повторяемости

B (%)	Число отдельных вводов пробы			
	3	4	5	6
	Максимально допустимое относительное стандартное отклонение			
2,0	0,41	0,59	0,73	0,85
2,5	0,52	0,74	0,92	1,06
3,0	0,62	0,89	1,10	1,27

Соответствие требованиям пригодности системы должно поддерживаться в течение всего процесса хроматографирования. В зависимости от различных факторов, таких как частота использования методики, опыта работы с хроматографической системой, аналитик подбирает подходящую схему проверки для контроля данного соответствия.

РЕГУЛИРОВАНИЕ УСЛОВИЙ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ

Ниже приведены пределы, в которых могут корректироваться различные параметры хроматографических испытаний для соответствия критериям пригодности хроматографической системы без принципиального изменения методики.

Регулирование условий хроматографирования с градиентным элюированием является более критичным, чем с изократическим элюированием, так как может вызвать сдвиг пиков на

различных уровнях градиента, и, таким образом, привести к некорректному установлению пиков, маскированию пиков или к такому их смещению, при котором элюирование будет происходить за пределами указанного времени элюирования.

Изменения, отличные от указанных, требуют ревалидации методики. Описанные условия хроматографирования должны быть валидированы при разработке частной фармакопейной статьи.

Проверку пригодности хроматографической системы включают с целью подтверждения достижения степени разделения, необходимой для надлежащего проведения испытания или количественного определения. Тем не менее, поскольку неподвижные фазы описаны в общем виде и существует широкое разнообразие доступных в продаже фаз, отличающихся хроматографическим поведением, может потребоваться некоторое корректирование условий хроматографирования для выполнения указанных требований пригодности системы. В частности, в методиках обращенно-фазовой хроматографии корректирование различных параметров не всегда приводит к удовлетворительному разделению. В данном случае может быть необходимой замена колонки другой однотипной колонкой (например, силикагель октадецилсилильный), проявляющей требуемое хроматографическое поведение.

Корректирование критических параметров для обеспечения пригодности системы четко указывают в частной фармакопейной статье.

Тонкослойная и бумажная хроматография

Состав подвижной фазы: содержание компонента-растворителя, присутствующего в меньшем количестве, может корректироваться в пределах $\pm 30\%$ (относительное содержание) или $\pm 2\%$ (абсолютное содержание), в зависимости от того, что из них больше. Например, для меньшего по содержанию компонента, составляющего 10% подвижной фазы, корректирование относительного содержания на 30% допускает предельные значения от 7% до 13%, а корректирование абсолютного содержания на 2% допускает предельные значения от 8% до 12%, т.е. корректирование по относительному содержанию больше. Для меньшего по содержанию компонента, составляющего 5% подвижной фазы, корректирование относительного содержания на 30% допускает предельные значения от 3,5% до 6,5%, а корректирование абсолютного содержания на 2% допускает предельные значения от 3% до 7%, т.е. в данном случае корректирование по абсолютному содержанию больше. Абсолютное содержание других компонентов не может быть изменено более чем на 10%.

pH водного компонента подвижной фазы: $\pm 0,2$ pH при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или $\pm 1,0$ pH в случае испытания неионизированных веществ.

Концентрация солей в буферном компоненте подвижной фазы: $\pm 10\%$.

Наносимый объем пробы: от 10% до 20% от указанного объема при использовании пластинок с малым размером частиц (от 2 мкм до 10 мкм).

Жидкостная хроматография: изократическое элюирование

Состав подвижной фазы: содержание компонента-растворителя, присутствующего в меньшем количестве, может корректироваться в пределах $\pm 30\%$ (относительное содержание) или $\pm 2\%$ (абсолютное содержание), в зависимости от того, что из них больше (см. пример выше). Абсолютное содержание других компонентов не может быть изменено более чем на 10%.

pH водного компонента подвижной фазы: $\pm 0,2$ pH при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, или $\pm 1,0$ pH в случае испытания неионизированных веществ.

Концентрация солей в буферном компоненте подвижной фазы: $\pm 10\%$.

Скорость подвижной фазы: +/- 50%; при изменении размеров колонки допускается большее корректирование (см. формулу ниже).

Характеристики колонки:

Неподвижная фаза:

- не допускается изменение заместителей неподвижной фазы (т.е. не допускается замена C₁₈ на C₈);

- размер частиц: допускается максимальное уменьшение размера на 50%, увеличение не допускается.

Размер колонки:

- длина: +/- 70%;

- внутренний диаметр: +/- 25%.

При изменении размера колонки скорость подвижной фазы может корректироваться, при необходимости, по формуле:

$$F_2 = F_1 \frac{l_2 \cdot d_2^2}{l_1 \cdot d_1^2},$$

где: F₁ - скорость подвижной фазы, указанная в частной фармакопейной статье, в миллилитрах в минуту;

F₂ - скорректированная скорость подвижной фазы в миллилитрах в минуту;

l₁ - длина колонки, указанная в частной фармакопейной статье, в миллиметрах;

l₂ - длина используемой колонки, в миллиметрах;

d₁ - внутренний диаметр колонки, указанный в частной фармакопейной статье, в миллиметрах;

d₂ - внутренний диаметр используемой колонки в миллиметрах.

Температура: +/- 10 °С в случае контролируемой рабочей температуры при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Длина волны детектора: корректирование не допускается.

Объем вводимой пробы: может быть уменьшен при условии, что используемое детектирование и повторяемость пика(ов) остаются удовлетворительными; увеличение не допускается.

Жидкостная хроматография: градиентное элюирование

Регулирование условий хроматографирования при градиентном элюировании требует большей осторожности, чем при изократическом элюировании.

Состав подвижной фазы/градиентного элюирования: незначительное корректирование состава подвижной фазы и системы градиента допустимо при следующих условиях:

- выполняются требования пригодности хроматографической системы;
- основной(ые) пик(и) элюируется в пределах +/- 15% от указанного(ых) времени(ен) удерживания;
- элюирующая способность конечного состава подвижной фазы должна быть не ниже, чем у состава, указанного в частной фармакопейной статье.

Если соответствие требованиям пригодности хроматографической системы не может быть достигнуто, предпочтительным зачастую является оценка объема задержки или замена хроматографической колонки.

Объем задержки. Конфигурация используемого оборудования может значительно изменить разрешение, время удерживания или относительное удерживание, описанные в методике, что может произойти из-за избыточного объема задержки. В частных фармакопейных статьях обычно включают изократическую стадию до начала программы градиентного элюирования, обеспечивая адаптацию к временным точкам градиента с учетом разницы в объеме задержки между системой, использованной при разработке частной фармакопейной статьи, и фактически используемой системы. Адаптация продолжительности изократической стадии в зависимости от используемого аналитического оборудования входит в ответственность пользователя. Если в частной фармакопейной статье приведен объем задержки, установленный при ее разработке, то временные точки (t , мин), указанные в таблице градиента, могут быть заменены на адаптированные временные точки (t_c , мин), рассчитанные по формуле:

$$t_c = t - \frac{(D - D_0)}{F},$$

где: D - объем задержки в миллилитрах;

D_0 - объем задержки, использованный при разработке методики, в миллилитрах;

F - скорость подвижной фазы в миллилитрах в минуту.

Изократическая стадия, введенная с данной целью, может быть исключена при наличии данных по валидации методики, применяемой без указанной стадии.

pH водного компонента подвижной фазы: корректирование не допускается.

Концентрация солей в буферном компоненте подвижной фазы: корректирование не допускается.

Скорость подвижной фазы: корректирование допускается при изменении размеров колонки (см. [формулу](#) ниже).

Характеристики колонки:

Неподвижная фаза:

- не допускается изменение заместителей неподвижной фазы (т.е. не допускается замена C_{18} на C_8);

- размер частиц: корректирование не допускается.

Размер колонки:

- длина: +/- 70%;

- внутренний диаметр: +/- 25%.

При изменении размера колонки скорость подвижной фазы может корректироваться, при необходимости, по формуле:

$$F_2 = F_1 \frac{l_2 \cdot d_2^2}{l_1 d_1^2},$$

где: F_1 - скорость подвижной фазы, указанная в частной фармакопейной статье, в миллилитрах в минуту;

F_2 - скорректированная скорость подвижной фазы в миллилитрах в минуту;

l_1 - длина колонки, указанная в частной фармакопейной статье в миллиметрах;

l_2 - длина используемой колонки в миллиметрах;

d_1 - внутренний диаметр колонки, указанный в частной фармакопейной статье в миллиметрах;

d_2 - внутренний диаметр используемой колонки в миллиметрах.

Температура: +/- 5 °C в случае контролируемой рабочей температуры при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Длина волны детектора: корректирование не допускается.

Объем вводимой пробы: может быть уменьшен при условии, что используемое детектирование и повторяемость пика(ов) остаются удовлетворительными; увеличение не допускается.

Газовая хроматография

Характеристики колонки:

Неподвижная фаза:

- размер частиц: допускается максимальное уменьшение размера на 50 %, увеличение не допускается (набивные колонки);

- толщина слоя: от -50% до +100% (капиллярные колонки).

Размер колонки:

- длина: +/- 70%;

- внутренний диаметр: +/- 50%.

Скорость потока: +/- 50%.

Температура: +/- 10%.

Вводимый объем пробы: может быть изменен при условии, что используемое детектирование и повторяемость остаются удовлетворительными.

Сверхкритическая флюидная хроматография

Состав подвижной фазы: для набивных колонок содержание компонента-растворителя, присутствующего в меньшем количестве, может корректироваться в пределах +/- 30% (относительное содержание) или +/- 2% (абсолютное содержание) в зависимости от того, что из них больше. Для капиллярных колонок изменения не допускаются.

Длина волны детектора: корректирование не допускаются.

Характеристики колонки:

Неподвижная фаза:

- размер частиц: допускается максимальное уменьшение размера на 50%, увеличение не допускается (набивные колонки);

Размер колонки:

- длина: +/- 70%;

- внутренний диаметр:

+/- 25% (набивные колонки);

+/- 50% (капиллярные колонки).

Скорость потока: +/- 50%.

Температура: +/- 5 °C в случае контролируемой рабочей температуры.

Вводимый объем пробы: может быть уменьшен при условии, что используемое детектирование и повторяемость остаются удовлетворительными; увеличение не допускается.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

При количественном определении не учитывают пики растворителей и реактивов, а также пики подвижной фазы и матрицы испытуемого образца.

- Чувствительность детектора. Чувствительность детектора представляет собой сигнал на выходе на единицу концентрации или единицу массы вещества в подвижной фазе, входящей в детектор. Коэффициент относительной чувствительности детектора, называемый обычно коэффициентом чувствительности выражает чувствительность детектора к данному веществу относительно стандартного вещества. Поправочный коэффициент обратно пропорционален коэффициенту чувствительности.

- Метод внешнего стандарта. Концентрацию определяемого(ых) компонента(ов) находят путем сравнения сигнала(ов) детектора (пика(ов)), полученного(ых) для испытуемого раствора, и сигнала(ов) детектора (пика(ов)), полученного(ых) для раствора сравнения.

- Метод внутреннего стандарта. В испытуемый раствор и раствор сравнения вводят равные количества компонента (внутреннего стандарта), который разделяют с исследуемым веществом. Внутренний стандарт не должен взаимодействовать с исследуемым веществом, должен быть стабильным и не содержать примесей с временем удерживания, совпадающим с исследуемым веществом. Концентрацию исследуемого вещества определяют путем сравнения отношения площадей или высот пиков, соответствующих исследуемому веществу и внутреннему стандарту в испытуемом растворе, и отношения площадей или высот пиков, соответствующих исследуемому веществу и внутреннему стандарту в растворе сравнения.

- Метод внутренней нормализации. Содержание компонента исследуемого вещества в

процентах рассчитывают путем определения площади соответствующего пика как части, выраженной в процентах от общей площади всех пиков, за исключением пиков растворителей или реактивов, или пиков, обусловленных компонентами подвижной фазы или матрицы испытуемого образца, а также пиков веществ, с площадью, равной или меньшей неучитываемого предела.

- Метод калибровочной функции. Определяют зависимость между измеренным или рассчитанным сигналом (y) и количеством (концентрацией, массой и т.д.) исследуемого вещества (x) и рассчитывают уравнение калибровочной функции. Результаты испытания определяют, исходя из измеренного или рассчитанного сигнала исследуемого вещества, с помощью обратной функции.

В испытаниях на родственные примеси как методом внешнего стандарта с использованием в качестве раствора сравнения разведенного испытуемого раствора, так и методом внутренней нормализации применяют поправочные коэффициенты, приведенные в частной фармакопейной статье (т.е. когда коэффициент чувствительности выходит за пределы от 0,8 до 1,2).

Если в испытании на родственные примеси определяют сумму примесей или проводят количественное определение примеси, важно выбрать соответствующие пороговые значения и подходящие условия для интегрирования площадей пиков. В таких испытаниях неучитываемый предел обычно составляет 0,05%. Интегрирование площади пика любой примеси, которая не полностью разделяется с основным пиком, преимущественно проводят экстраполяцией по нижним точкам пика (по касательной).

201020037-2019

2.1.2.37. Капиллярный электрофорез

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Капиллярный электрофорез представляет собой физический метод анализа, основанный на миграции внутри капилляра заряженных частиц определяемых веществ, растворенных в растворе электролита, под влиянием постоянного электрического поля.

Скорость миграции частиц определяемого вещества под влиянием электрического поля с напряженностью E определяется их электрофоретической подвижностью и электроосмотической подвижностью буферного раствора внутри капилляра. Электрофоретическая подвижность растворенного вещества (μ_{ep}) зависит от его свойств (электрический заряд, размер и форма молекул) и от свойств буферного раствора, в котором происходит процесс миграции (тип и ионная сила электролита, значение pH, вязкость и наличие добавок). Электрофоретическая скорость растворенного вещества (v_{ep}), частицы которого принимаются за сферические, описывается уравнением:

$$v_{ep} = \mu_{ep} \cdot E = \left(\frac{q}{6\pi \cdot r \cdot \eta} \right) \cdot \left(\frac{V}{L} \right),$$

где: q - эффективный заряд вещества;

r - Стоксовский радиус частиц вещества;

η - вязкость раствора электролита;

V - приложенное напряжение;

L - общая длина капилляра.

При помещении капилляра, заполненного буферным раствором, в электрическое поле внутри капилляра начинается перемещение растворителя, называемое электроосмотическим потоком. Скорость электроосмотического потока зависит от электроосмотической подвижности (μ_{eo}), которая, в свою очередь, зависит от плотности заряда на внутренней стенке капилляра и свойств буферного раствора. Электроосмотическая скорость (V_{eo}) описывается уравнением:

$$v_{eo} = \mu_{eo} \cdot E = \left(\frac{\varepsilon \cdot \zeta}{\eta} \right) \cdot \left(\frac{V}{L} \right),$$

где: ε - диэлектрическая постоянная буферного раствора;

ζ - дзета-потенциал поверхности капилляра.

Скорость вещества (V) определяется как:

$$V = V_{ep} + V_{eo}.$$

В зависимости от заряда частиц вещества его электрофоретическая подвижность и электроосмотическая подвижность могут иметь одинаковое или противоположное направление. В условиях нормального капиллярного электрофореза анионы перемещаются в направлении, противоположном направлению электроосмотического потока, а их скорости меньше электроосмотической скорости. Катионы мигрируют в направлении, совпадающем с направлением электроосмотического потока, а их скорости превышают электроосмотическую скорость. В условиях, когда электроосмотическая скорость превышает электрофоретическую, катионы и анионы могут быть разделены в течение одного анализа.

Время (t), необходимое веществу для миграции на расстояние (l) от конца капилляра, в который вводится вещество, до точки детекции (эффективная длина капилляра), определяется уравнением:

$$t = \frac{l}{V} = \frac{l}{V_{ep} + V_{eo}} = \frac{l}{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) \cdot V}.$$

В общем, при значении pH более 3 капилляры с немодифицированной поверхностью, изготовленные из плавленного кварца, имеют отрицательный заряд, обусловленный ионизацией силанольных групп, расположенных на внутренней стенке капилляра. Соответственно, электроосмотический поток направлен от анода к катоду. Для достижения надлежащей воспроизводимости скорости миграции растворенных веществ от анализа к анализу, электроосмотический поток должен оставаться постоянным. В некоторых случаях требуется уменьшить или устранить электроосмотический поток путем модификации внутренней стенки капилляра или изменения концентрации, состава и/или pH буферного раствора.

После введения испытуемого образца в капилляр каждый ион определяемого вещества, входящего в состав пробы, мигрирует в среде фонового электролита согласно своей электрофоретической подвижности как независимая зона. Дисперсия зоны, представляющая собой уширение полосы каждого вещества, является следствием различных явлений. В идеальных условиях вклад в процесс уширения зоны вещества вносит только молекулярная диффузия вещества вдоль капилляра (продольная диффузия). В таком идеальном случае эффективность

зоны, выражаемая числом теоретических тарелок (N), определяется как:

$$N = \frac{(\mu_{ep} + \mu_{eo}) \cdot V \cdot I}{2 \cdot D \cdot L},$$

где: D - коэффициент молекулярной диффузии вещества в буферном растворе.

На практике значительный вклад в дисперсию полосы вносят процессы тепловой конвекции, адсорбции образца на стенках капилляра, а также неодинаковая проводимость между образцом и буферным раствором, длина устройства для ввода пробы, размер ячейки детектора и расположение емкостей с буферными растворами на разных уровнях.

Разделение двух полос (выражаемое как разрешение, R_s) может быть достигнуто при изменении электрофоретической подвижности частиц определяемых веществ и электроосмотической подвижности, а также при увеличении эффективности полосы для каждого определяемого вещества, согласно уравнению:

$$R_s = \frac{\sqrt{N} (\mu_{epb} - \mu_{epa})}{4 (\bar{\mu}_{ep} + \mu_{eo})},$$

где: μ_{epa} и μ_{epb} - электрофоретические подвижности двух разделяемых веществ;

μ_{ep} - средняя электрофоретическая подвижность двух определяемых веществ
$$\bar{\mu}_{ep} = \frac{1}{2} (\mu_{epb} + \mu_{epa}).$$

ПРИБОР

Прибор для капиллярного электрофореза состоит из:

- регулируемого высоковольтного источника постоянного тока;
- двух резервуаров с буферными растворами, расположенных на одном и том же уровне и содержащих указанные анодный и катодный растворы;
- двух электродов (катода и анода), погруженных в резервуары с буферными растворами и соединенных с источником питания;
- капилляра, в котором проводится разделение (обычно изготовленного из плавленого кварца); при использовании некоторых типов детекторов капилляр имеет оптическое окошко, расположенное на уровне детектора; концы капилляра помещены в резервуары с буферными растворами; капилляр заполняют раствором, указанным в частной фармакопейной статье;
- подходящей системы ввода пробы;
- детектора, способного контролировать количество определяемых веществ, проходящих через разделяющий сегмент капилляра в течение определенного времени; детектирование обычно основано на абсорбционной спектрофотометрии (в ультрафиолетовой и видимой областях) или флуориметрии, в ряде случаев может быть использовано также кондуктометрическое, амперометрическое или масс-спектрометрическое детектирование; альтернативным способом детектирования веществ, которые не поглощают УФ-излучение и не флуоресцируют, является не прямое детектирование;

- термостата, способного поддерживать постоянную температуру внутри капилляра для получения воспроизводимых результатов разделения;

- регистрирующего устройства и подходящего интегратора или компьютера.

Для точного количественного анализа критическими факторами являются определение процесса ввода пробы и его автоматизация. Ввод пробы может быть основан на использовании силы тяжести, давления, вакуума и электрокинетических сил. Количество каждого компонента образца, введенного электрокинетическим способом, зависит от его электрофоретической подвижности, что приводит к возможным неравным условиям для разных веществ при использовании данного режима ввода пробы.

Используют капилляр, буферные растворы, предварительную подготовку, раствор пробы и условия миграции, указанные в частной фармакопейной статье для испытуемого образца. Применяемый раствор электролита фильтруют для удаления твердых частиц и дегазируют для предотвращения образования пузырьков, мешающих работе детектора и созданию электрического контакта в капилляре во время процесса разделения. Для обеспечения воспроизводимых значений времени миграции веществ для каждой аналитической методики должна быть разработана методика тщательной промывки системы.

КАПИЛЛЯРНЫЙ ЗОННЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

ПРИНЦИП

В капиллярном зонном электрофорезе определяемые вещества разделяются в капилляре, содержащем только буферный раствор без какой-либо противоточной среды. В данном методе разделение обусловлено миграцией различных компонентов образца с различной скоростью в виде отдельных полос. Скорость перемещения каждой полосы зависит от электрофоретической подвижности частиц растворенного вещества и электроосмотического потока в капилляре (см. Общие принципы). Для улучшения разделения веществ, адсорбирующихся на кварцевой поверхности, могут быть использованы капилляры с модифицированной поверхностью.

При использовании данного вида капиллярного электрофореза возможно проведение анализа как малых ($M_r < 2000$), так и больших молекул ($2000 < M_r < 100\ 000$). Благодаря высокой эффективности капиллярного зонного электрофореза может быть проведено разделение молекул, имеющих очень незначительные различия в величинах отношений заряда к массе. При добавлении к разделяющему буферному раствору хиральных селекторов можно разделять хиральные соединения.

ОПТИМИЗАЦИЯ

Оптимизация разделения является комплексным процессом, в котором основную роль могут играть несколько параметров разделения. Основными факторами, которые следует принимать во внимание при разработке методик разделения, являются инструментальные параметры, а также параметры раствора электролита.

Инструментальные параметры

Напряжение. Для оптимизации прилагаемого напряжения и температуры капилляра полезен график Джоулева нагрева. Время разделения обратно пропорционально приложенному напряжению. Однако увеличение напряжения может вызвать избыточное выделение тепла, повышение температуры и, как результат, образование градиентов вязкости в буферном растворе, находящемся в капилляре. Данный эффект приводит к уширению полосы и уменьшению разрешения.

Полярность. Полярность электродов может быть нормальной (анод на входе и катод на выходе), электроосмотический поток при этом перемещается по направлению к катоду. В случае обращенной полярности электродов электроосмотический поток направлен от выхода из капилляра, и только заряженные определяемые вещества с электрофоретическими подвижностями, превышающими величину электрофоретического потока, попадают к выходу.

Температура. Температура влияет, главным образом, на вязкость и электрическую проводимость и, как следствие, на скорость миграции. В некоторых случаях увеличение температуры капилляра может вызвать конформационные изменения в молекулах белков, что изменяет их времена миграции и эффективность разделения.

Капилляр. Размеры капилляра (длина и внутренний диаметр) влияют на время анализа, эффективность разделения и загрузочную емкость. Увеличение как эффективной, так и общей длины капилляра может ослабить электрическое поле (в случае работы при постоянном напряжении), что приводит к увеличению времени миграции. Для определенного буферного раствора и электрического поля тепловая конвекция и, следовательно, уширение полос образца зависит от величины внутреннего диаметра капилляра. Кроме этого, величина внутреннего диаметра капилляра влияет на предел обнаружения, зависящий от объема введенной пробы и используемого детектора.

Поскольку адсорбция компонентов образца на стенке капилляра ограничивает эффективность, при разработке методики разделения следует предусмотреть способы предотвращения таких взаимодействий. В случае белков во избежание их адсорбции было разработано несколько способов. Некоторые из таких способов (использование экстремальных значений pH и адсорбция положительно заряженных буферных добавок) для предотвращения адсорбции белков требуют лишь изменения состава буферной смеси. В других способах внутренняя стенка капилляра покрывается полимером, ковалентно связанным с поверхностью, что предотвращает взаимодействие между белками и отрицательно заряженной поверхностью кварца. Для этих целей выпускаются готовые к использованию капилляры с покрытиями, состоящими из нейтральных гидрофильных, катионных или анионных полимеров.

Параметры раствора электролита

Тип и концентрация буферного раствора. Буферные растворы, подходящие для капиллярного электрофореза, имеют соответствующую буферную емкость в выбранном диапазоне pH и низкую подвижность для минимизации образования тока.

Подбор во всех возможных случаях буферного иона с подвижностью, соответствующей подвижности растворенного вещества, важен для минимизации искажения полосы. Тип растворителя, использованного для растворения определяемого вещества, также важен для достижения фокусирования вещества на колонке, что увеличивает эффективность разделения и улучшает детектирование.

Увеличение концентрации буферного раствора (для данного значения pH) уменьшает электроосмотический поток и скорость миграции растворенного вещества.

Значение pH буферного раствора. Значение pH буферного раствора может влиять на разделение вследствие изменения заряда определяемого вещества или добавок, а также электроосмотического потока. При разделении белков и пептидов изменение pH буферного раствора от значения, превышающего изоэлектрическую точку (pI), до значения, которое меньше ее, изменяет суммарный отрицательный заряд вещества на положительный. Увеличение pH буферного раствора обычно увеличивает электроосмотический поток.

Органические растворители. К водным буферным растворам для увеличения растворимости веществ или других добавок, и/или воздействия на степень ионизации компонентов образца

могут быть добавлены органические модификаторы (метанол, ацетонитрил и др.). Добавление таких органических модификаторов к буферному раствору обычно вызывает уменьшение электроосмотического потока.

Добавки для хиральных разделений. Для разделения оптических изомеров к разделяющему буферному раствору добавляют хиральный селектор. Наиболее часто используемыми хиральными селекторами являются циклодекстрины, но кроме этого могут быть использованы краун-эфиры, полисахариды и белки. Поскольку хиральное распознавание управляется различными взаимодействиями между хиральным селектором и каждым из энантиомеров, разрешение, достигаемое для хиральных соединений, зависит, главным образом, от типа использованного хирального селектора. В связи с этим при разработке данных методик разделения может оказаться полезным испытание с циклодекстринами с различным размером полостей (α -, β - или γ -циклодекстрин) или модифицированными циклодекстринами с нейтральными (метил-, этил-, гидроксилалкил- и другие) или способными к ионизации (аминометил-, карбоксиметил-, сульфобутиловые эфиры и другие) группами. При использовании модифицированных циклодекстринов следует принимать во внимание различия в степени замещения между разными партиями данных веществ, поскольку это может оказывать влияние на селективность. Другими факторами, контролирующими разрешение при хиральных разделениях, являются концентрация хирального селектора, состав и значение pH буферного раствора, а также температура. Достигнутую величину разрешения также может изменять использование органических добавок, таких как метанол или мочевины.

КАПИЛЛЯРНЫЙ ГЕЛЬ-ЭЛЕКТРОФОРЕЗ

ПРИНЦИП

В капиллярном гель-электрофорезе разделение происходит внутри капилляра, заполненного гелем, действующим как молекулярное сито. Поскольку молекулы меньшего размера легче проникают в структуру геля и мигрируют быстрее, чем большие, разделение молекул с близкими величинами отношения заряда к массе происходит в соответствии с их размерами. Таким образом, методом капиллярного гель-электрофореза по величинам молекулярных масс могут быть разделены различные биологические макромолекулы (например, белки и фрагменты ДНК), часто имеющие близкие величины отношения заряда к массе.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕЛЕЙ

В капиллярном электрофорезе используют гели двух типов: химически модифицированные и динамически модифицированные. Химически модифицированные гели, например, поперечно-сшитый полиакриламид, получают полимеризацией мономеров внутри капилляра. Они обычно химически связаны с поверхностью плавленого кварца и не могут быть удалены без разрушения капилляра. Если гели используются для анализа белков, разделяющий буферный раствор обычно содержит натрия додецилсульфат и пробы перед вводом денатурируют нагреванием в смеси натрия додецилсульфата и 2-меркаптоэтанола или дитиотреитола. При использовании не восстанавливающих условий (например, анализ интактного антитела) 2-меркаптоэтанол и дитиотреитол не применяют. Разделение на поперечно-сшитых гелях может быть оптимизировано изменением разделяющего буферного раствора (в соответствии с указаниями в разделе, посвященном капиллярному зонному электрофорезу), и контролем пористости геля во время его получения. Пористость поперечно-сшитых полиакриламидных гелей может быть модифицирована путем изменения концентрации акриламида и/или пропорции сшивающего реагента. Как правило, уменьшение пористости геля приводит к уменьшению подвижности разделяемых веществ. Вследствие жесткости подобных гелей может быть использован только электрокинетический ввод пробы. Динамически модифицированные гели представляют собой гидрофильные полимеры, такие как линейный полиакриламид, производные целлюлозы, декстран и другие, способные растворяться в водных разделяющих буферных растворах и

образующие разделяющую среду, которая также действует как молекулярное сито. Такие разделяющие среды получить легче, чем поперечно-сшитые полимеры. Они могут быть приготовлены в пробирке и помещены под давлением в капилляр с модифицированной поверхностью (без электроосмотического потока). Замена геля перед каждым вводом пробы обычно улучшает воспроизводимость разделения. Пористость гелей может быть увеличена при использовании полимеров с большей молекулярной массой (при определенной концентрации полимера) или путем уменьшения концентрации полимера (при определенной молекулярной массе полимера). Уменьшение пористости геля приводит к уменьшению подвижности вещества для того же самого буферного раствора. Поскольку при растворении таких полимеров в буферном растворе образуются растворы с низкой вязкостью, может быть использован как гидродинамический, так и электрокинетический ввод пробы.

КАПИЛЛЯРНОЕ ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ФОКУСИРОВАНИЕ

ПРИНЦИП

При изоэлектрическом фокусировании молекулы мигрируют под влиянием электрического поля до тех пор, пока они остаются заряженными в градиенте pH, создаваемом амфолитами, имеющими широкий диапазон значений pI (полиаминокислоты), растворенными в буферном растворе. Тремя основными стадиями изоэлектрического фокусирования являются загрузка, фокусирование и мобилизация.

Стадия загрузки. Могут быть использованы два способа:

- одноступенчатая загрузка: проба смешивается с амфолитами и вводится в капилляр под давлением или с помощью вакуума;

- последовательная загрузка: в капилляр вводят сначала ведущий буферный раствор, затем амфолиты, затем пробу, смешанную с амфолитами, после чего снова амфолиты и в конце замыкающий буферный раствор. Объем пробы должен быть небольшим, чтобы не повлиять на величину градиента pH.

Стадия фокусирования. При наложении напряжения амфолиты, в зависимости от своего суммарного заряда, мигрируют по направлению к катоду или аноду, тем самым создавая градиент от анода (более низкие значения pH) к катоду (более высокие значения pH). На данной стадии разделяемые компоненты мигрируют до тех пор, пока не достигнут значения pH, соответствующего своей изоэлектрической точке (pI) и ток не упадет до очень низких значений.

Стадия мобилизации. Если для детектирования необходима мобилизация, используют один из следующих способов:

- в первом способе мобилизация проводится в течение стадии фокусирования вследствие действия электроосмотического потока; электроосмотический поток должен быть достаточно малым, чтобы позволить провести фокусирование компонентов;

- во втором способе мобилизация проводится после стадии фокусирования путем использования положительного давления;

- в третьем способе мобилизация проводится после стадии фокусирования путем добавления солей в катодный или анодный резервуар (в зависимости от направления, выбранного для мобилизации) для изменения pH в капилляре при наложении напряжения. Поскольку pH изменяется, белки и электролиты перемещаются по направлению к резервуару, который содержит добавленные соли, и проходят через детектор.

Достижимое разделение, выраженное как ΔpI , зависит от градиента pH (dpH / dx),

количества амфолитов, имеющих различные величины pI , коэффициента молекулярной диффузии (D), напряженности электрического поля (E) и изменения электрофоретической подвижности определяемого вещества при изменении pH ($-d\mu / dpH$):

$$\Delta pl = 3 \cdot \sqrt{\frac{D \cdot (dpH / dx)}{E \cdot (-d\mu / dpH)}}$$

ОПТИМИЗАЦИЯ

Основными параметрами, которые следует учитывать при разработке методик разделения, являются следующие.

Напряжение. В капиллярном изоэлектрическом фокусировании на стадии фокусирования используется электрическое поле с очень высокой напряженностью - от 300 В/см до 1000 В/см.

Капилляр. В зависимости от способа мобилизации (см. выше) электроосмотический поток должен быть уменьшен или подавлен. Капилляры с модифицированной поверхностью, как правило, уменьшают электроосмотический поток.

Растворы. Резервуар с анодным буферным раствором заполняют раствором, значение pH которого меньше значения pI большинства кислотных амфолитов, а катодный резервуар - раствором, значение pH которого больше значения pI большинства основных амфолитов. Для анодных буферных растворов часто используют фосфорную кислоту, а для катодных - натрия гидроксид.

Добавление полимера, такого как метилцеллюлоза, в раствор амфолита приводит к подавлению конвективных сил (если такие имеются) и электроосмотического потока, что обусловлено увеличением вязкости. Имеющиеся в продаже амфолиты покрывают множество диапазонов pH , а при необходимости для получения более широкого диапазона pH их можно смешивать. Широкие диапазоны pH используются для оценки величины изоэлектрической точки, в то время как более узкие применяются для улучшения точности анализа. Для калибровки можно использовать зависимость между временем миграции и изоэлектрической точкой для серии белковых маркеров. При необходимости, осаждение белков в изоэлектрической точке во время стадии фокусирования может быть предотвращено добавлением к буферному раствору глицерина, поверхностно-активных веществ, мочевины или цвиттер-ионных буферных растворов. Следует иметь в виду, что мочевина в зависимости от концентрации денатурирует белки.

МИЦЕЛЛЯРНАЯ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

ПРИНЦИП

В мицеллярной электрокинетической хроматографии (МЭКХ, МЕКС) разделение происходит в растворе электролита, который содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, превышающей критическую концентрацию мицеллообразования (ккм). Молекулы растворенного вещества распределяются между водным буферным раствором и псевдонеподвижной фазой, образованной мицеллами, в соответствии со своим коэффициентом распределения. Таким образом, данный метод можно рассматривать как гибрид электрофореза и хроматографии. Он может быть использован для разделения как заряженных, так и нейтральных растворенных веществ, сохраняя при этом эффективность, скорость, а также оборудование, присущие капиллярному электрофорезу. Одним из поверхностно-активных веществ, широко используемым в МЭКХ, является анионное поверхностно-активное вещество натрия додецилсульфат. Применяются также и другие поверхностно-активные вещества, например, катионные поверхностно-активные вещества, такие как соли цетилтриметиламмония.

Механизм разделения заключается в следующем. В нейтральной или щелочной среде возникает сильный электроосмотический поток, который перемещает ионы разделяющего буферного раствора по направлению к катоду. Если в качестве поверхностно-активного вещества используется натрия додецилсульфат, электрофоретическая миграция анионных мицелл происходит в противоположном направлении, т.е. к аноду. В результате общая скорость миграции мицелл уменьшается по сравнению со скоростью потока раствора электролита. В случае нейтральных разделяемых веществ скорость миграции определяемого вещества будет зависеть только от величины его коэффициента распределения между мицеллой и водным буферным раствором, поскольку определяемое вещество способно распределяться между мицеллой и водным буферным раствором не обладает электрофоретической подвижностью. На электрофореграмме пики, соответствующие каждому из разделяемых незаряженных растворенных веществ, всегда находятся между пиком маркера электроосмотического потока и пиком мицеллы (время между этими двумя пиками называется окном разделения). Для заряженных растворенных веществ скорость миграции зависит как от коэффициента распределения вещества между мицеллой и водным буферным раствором, так и от электрофоретической подвижности вещества в отсутствие мицеллы.

Поскольку механизм разделения в МЭХ нейтральных и слабоионизированных растворенных веществ главным образом хроматографический, миграция растворенного вещества и разрешение могут быть охарактеризованы с помощью коэффициента удерживания вещества (k'), также известного как концентрационный коэффициент распределения (D_m), который представляет собой отношение количества моль растворенного вещества, находящегося в мицелле, к количеству моль данного вещества в подвижной фазе.

Для нейтральных соединений k' определяется как:

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0 \cdot \left(1 - \frac{t_R}{t_{mc}}\right)} = K \cdot \frac{V_S}{V_M},$$

где: t_R - время миграции растворенного вещества;

t_0 - время анализа неудерживаемого растворенного вещества (определяемое с помощью маркера электроосмотического тока, не входящего в мицеллу, например, метанола);

t_{mc} - время миграции мицеллы (измеряется с помощью маркера мицеллы, такого как Судан III, который мигрирует, полностью находясь в мицеллах);

K - коэффициент распределения растворенного вещества;

V_S - объем мицеллярной фазы;

V_M - объем подвижной фазы.

Аналогично, разрешение между пиками двух близко мигрирующих веществ (R_s) определяется как:

$$R_s = \frac{\sqrt{N}}{4} \cdot \frac{\alpha - 1}{\alpha} \cdot \frac{k'_b}{k'_b + 1} \cdot \frac{1 - \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)}{1 + k'_\alpha \cdot \left(\frac{t_0}{t_{mc}}\right)},$$

где: N - число теоретических тарелок для одного из веществ;

α - селективность;

k'_a и k'_b - коэффициенты удерживания для обоих веществ соответственно ($k'_b > k'_a$).

Подобные, но не идентичные уравнения для значений k' и R_s используются и в случае разделения заряженных веществ.

ОПТИМИЗАЦИЯ

Основными параметрами, которые следует принимать во внимание при разработке методик разделения в МЭХХ, являются инструментальные, а также параметры раствора электролита.

Инструментальные параметры

Напряжение. Время разделения обратно пропорционально приложенному напряжению. Однако увеличение напряжения может вызвать избыточное выделение тепла, повышение температуры и, как результат, образование градиентов температуры и вязкости в буферном растворе, находящемся в капилляре. Данный эффект особенно характерен для буферных растворов с высокой электрической проводимостью и содержащих мицеллы. Неудовлетворительная тепловая конвекция приводит к уширению полосы и уменьшает разрешение.

Температура. Изменения температуры капилляра влияют на коэффициент распределения вещества между буферным раствором и мицеллой, критическую концентрацию мицеллообразования и вязкость буферного раствора. Данные параметры вносят вклад в величину времени миграции растворенного вещества. Использование надлежащей охлаждающей системы улучшает воспроизводимость времени миграции растворенных веществ.

Капилляр. Как и в случае капиллярного зонного электрофореза, размеры капилляра (длина и внутренний диаметр) влияют на продолжительность анализа и эффективность разделения. Увеличение как эффективной, так и общей длины капилляра может ослабить электрическое поле (в случае работы при постоянном напряжении), увеличить время миграции и улучшить эффективность разделения. Внутренний диаметр контролирует тепловую конвекцию (для определенного буферного раствора и электрического поля) и, соответственно, уширение полосы вещества.

Параметры раствора электролита

Тип и концентрация поверхностно-активного вещества. Тип поверхностно-активного вещества таким же образом, как и неподвижная фаза в хроматографии, влияет на разрешение, поскольку изменяет селективность разделения. Величина $\lg k'$ нейтрального соединения линейно увеличивается при увеличении концентрации поверхностно-активного вещества в подвижной фазе. Поскольку разрешение в МЭХХ достигает максимума при приближении величины k' к значению $\sqrt{t_{mc}/t_0}$, изменение концентрации поверхностно-активного вещества в подвижной фазе изменяет величину разрешения.

Значение pH буферного раствора. Несмотря на то, что значение pH не изменяет коэффициент распределения неионизированных веществ, оно может изменять электроосмотический поток в капиллярах с немодифицированной поверхностью. Уменьшение

значения pH буферного раствора уменьшает электроосмотический потоки и тем самым увеличивает разрешение нейтральных веществ в МЭХ вследствие увеличения продолжительности анализа.

Органические растворители. Для улучшения МЭХ-разделения гидрофобных соединений к раствору электролита могут быть добавлены органические модификаторы (метанол, пропанол, ацетонитрил и др.). Добавление таких модификаторов обычно уменьшает время миграции и селективность разделения. Поскольку добавление органических модификаторов влияет на величину критической концентрации мицеллообразования, определенная концентрация поверхностно-активного вещества может быть использована только в пределах некоторого процентного содержания органического модификатора до прекращения мицеллообразования или отрицательного влияния на этот процесс, приводящего к исчезновению мицелл и прекращению разделения. Диссоциация мицелл в присутствии большого количества органического растворителя не всегда означает невозможность дальнейшего разделения; в некоторых случаях гидрофобное взаимодействие между мономером ионного поверхностно-активного вещества и нейтральным разделяемым веществом приводит к образованию сольвофобных комплексов, которые могут быть разделены электрофоретически.

Добавки для хиральных разделений. Для разделения энантиомеров с использованием МЭХ хиральный селектор включается в мицеллярную систему, либо ковалентно связывается с поверхностно-активным веществом либо добавляется к раствору электролита, в котором происходит разделение мицелл. Мицеллы, способные к хиральным разделениям, обычно включают в себя соли N-додеканоил-L-аминокислот, соли желчных кислот и т.д. Хиральное разделение может быть также проведено с помощью циклодекстринов, добавленных к растворам электролитов, содержащих мицеллы ахиральных поверхностно-активных веществ.

Другие добавки. Существует ряд подходов, предполагающих добавление различных реагентов к буферному раствору для изменения селективности. Добавление некоторых типов циклодекстринов к буферному раствору также может быть использовано для уменьшения взаимодействия гидрофобных веществ с мицеллой, тем самым увеличивая селективность разделения для такого типа соединений.

Добавление веществ, которые способны изменять взаимодействие между разделяемым веществом и мицеллой вследствие адсорбции на последней, используется для улучшения селективности разделения в МЭХ. Данные добавки могут представлять собой второе поверхностно-активное вещество (ионное или неионное), которое увеличивает количество смешанных мицелл или катионов металлов, которые растворяются в мицелле и образуют координационные комплексы с разделяемыми веществами.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Площади пиков должны быть разделены соответствующими временами миграции, чтобы в итоге получить исправленную площадь, позволяющую компенсировать:

- смещение времен удерживания от анализа к анализу и тем самым уменьшить различия в величине аналитического сигнала;
- различные аналитические сигналы компонентов пробы с различными временами миграции.

При использовании внутреннего стандарта следует убедиться в том, что пик испытуемого вещества не перекрывается пиком внутреннего стандарта.

РАСЧЕТЫ

По полученным данным рассчитывают содержание испытуемого компонента или компонентов. Если указано, рассчитывают процентное содержание одного или нескольких компонентов образца путем определения исправленной площади пика или пиков как процентной части исправленных площадей всех пиков, исключая пики, соответствующие растворителям или любым добавленным реагентам (метод нормализации). Рекомендуется использование автоматической системы интегрирования (интегратора или системы получения и обработки данных).

ПРИГОДНОСТЬ СИСТЕМЫ

Параметры пригодности системы используются для проверки поведения системы капиллярного электрофореза. Выбор параметров зависит от используемого вида капиллярного электрофореза. К ним относятся: коэффициент емкости (k') (только для мицеллярной электрокинетической хроматографии), число теоретических тарелок (N), коэффициент симметрии (A_s) и разрешение (R_s). В предыдущих разделах были описаны уравнения для расчетов N и R_s , ниже приведены уравнения, позволяющие рассчитать эти параметры из электрофореграмм.

ЧИСЛО ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ТАРЕЛОК

Число теоретических тарелок (N) может быть рассчитано по формуле:

$$N = 5,54 \cdot \left(\frac{t_R}{w_h} \right)^2,$$

где: t_R - время миграции или расстояние по базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляра, опущенного из максимума пика, соответствующего компоненту;

w_h - ширина пика на половине высоты.

РАЗРЕШЕНИЕ

Разрешение (R_s) близких по высоте пиков двух компонентов может быть рассчитано по формуле:

$$R_s = \frac{1,18 \cdot (t_{R2} - t_{R1})}{w_{h1} + w_{h2}}, \quad t_{R2} > t_{R1},$$

где: t_{R1} и t_{R2} - времена миграции или расстояния по базовой линии от точки ввода пробы до перпендикуляров, опущенных из максимумов двух соседних пиков;

w_{h1} и w_{h2} - ширины пиков на половине высоты.

При необходимости разрешение может быть рассчитано путем измерения высоты впадины (H_v) между двумя частично разделенными пиками в стандартном образце, высоты меньшего пика (H_p) и расчета отношения пик/впадина:

$$p/v = \frac{H_p}{H_v}.$$

КОЭФФИЦИЕНТ СИММЕТРИИ

Коэффициент симметрии пика (A_s) рассчитывают по формуле:

$$A_s = \frac{w_{0,05}}{2d},$$

где: $w_{0,05}$ - ширина пика на одной двадцатой его высоты;

d - расстояние между перпендикуляром, опущенным из максимума пика, и передней границей пика на одной двадцатой его высоты.

Испытания на повторяемость площадей (стандартное отклонение площадей или отношений площадь/время миграции) и времен миграции (стандартное отклонение времени миграции) используются в качестве параметров пригодности. Повторяемость времени миграции обеспечивает испытание пригодности процедуры промывки капилляра. Альтернативным способом предупреждения ухудшения повторяемости времени миграции является использование времени миграции относительно времени миграция внутреннего стандарта.

Для определения родственных примесей может быть полезно испытание на подтверждение отношения сигнал/шум для стандартного образца (или определение предела количественного определения).

ОТНОШЕНИЕ СИГНАЛ/ШУМ

Пределы обнаружения и количественного определения отвечают отношению сигнал/шум 3 и 10 соответственно. Отношение сигнал/шум (S/N) рассчитывают по формуле:

$$S / N = \frac{2H}{h},$$

где: H - высота пика рассматриваемого компонента на электрофореграмме, указанного раствора сравнения; высоту измеряют от максимума пика до экстраполированной базовой линии сигнала, наблюдаемого на расстоянии, равном не менее двадцатикратной ширине пика на половине его высоты;

h - область фонового шума на электрофореграмме, полученной при введении контрольного раствора, наблюдаемая на расстоянии, равном не менее двадцатикратной ширины пика на половине высоты пика на электрофореграмме указанного раствора сравнения и, по возможности, расположенная по обе стороны от места возможного обнаружения пика.

201020039-2019

2.1.2.38. Изоэлектрическое фокусирование

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Изоэлектрическое фокусирование (ИЭФ) представляет собой метод электрофореза, основанный на разделении белков в соответствии с их изоэлектрическими точками. Разделение проводится на пластине из полиакриламидного или агарозного геля, содержащего смесь амфотерных электролитов (амфолитов). При действии электрического поля амфолиты мигрируют в геле, создавая градиент pH. В некоторых случаях используют гели с фиксированным градиентом pH, полученные путем включения слабых кислот или оснований в определенные места геля во время его приготовления. Когда нанесенные белки достигают фракции геля, которая имеет такое же значение pH, что и их изоэлектрическая точка (pI), заряд данных белков нейтрализуется и миграция прекращается. Градиенты могут быть созданы в различных диапазонах pH в

зависимости от выбранной смеси амфолитов.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В изоэлектрической точке молекула белка не заряжена и не может передвигаться в матрице геля под действием электрического поля. Ее перемещение, однако, может происходить в результате диффузии. Градиент pH вынуждает белок оставаться в изоэлектрическом состоянии, концентрируя данное вещество. Такое концентрирование называется "фокусированием". Увеличение приложенного напряжения или уменьшение количества нанесенного вещества улучшает разделение полос. Величина приложенного напряжения ограничена выделяющейся теплотой, которая должна быть рассеяна. Использование тонких слоев геля, а также пластин с эффективным охлаждением, контролируемых термостатирующим устройством, предотвращает возгорание геля и в тоже время обеспечивает точное фокусирование. Разделение оценивают по минимальной разности pI (ΔpI), которая необходима для разделения двух соседних полос:

$$\Delta pI = 3 \cdot \sqrt{\frac{D(dpH/dx)}{E(-d\mu/dpH)'}}$$

где: D - коэффициент диффузии белка;

$$\frac{dpH}{dx} - \text{градиент pH};$$

E - напряженность электрического поля, в вольтах на сантиметр;

$$-\frac{d\mu}{dpH} - \text{изменение подвижности вещества при изменении pH в диапазоне, близком к } pI.$$

Поскольку D и $-\frac{d\mu}{dpH}$ для определенного белка не могут быть изменены, улучшить разделение можно при использовании более узкого диапазона pH либо при увеличении напряженности электрического поля.

Разрешение между полосами белков в случае использования ИЭФ-геля, содержащего ведущие амфолиты, достаточно хорошее. Улучшить разрешение можно при использовании фиксированных градиентов pH, для создания которых применяются буферные вещества, аналогичные ведущим электролитам, сополимеризованные с матрицей геля. При использовании геля, содержащего ведущие электролиты, могут быть разделены белки, значения pI которых отличаются в пределах 0,02 единиц pH, в то время как фиксированные градиенты pH позволяют разделить белки, изоэлектрические точки которых различаются приблизительно на 0,001 pH.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Следует уделять особое внимание характеристикам и/или подготовке образца. Наличие солей в образце может вызвать ряд проблем, поэтому лучше всего при его приготовлении использовать деионизированную воду или 2% раствор амфолитов, используя при необходимости диализ или гель-фильтрацию.

Время, необходимое для завершения фокусирования в тонком слое полиакриламидных гелей, определяют путем нанесения окрашенного белка (например, гемоглобина) в различные области поверхности геля и применения электрического поля: стабильное состояние достигается

тогда, когда все нанесения дают идентичный образец полос. В ряде случаев о завершении фокусирования судят по времени, прошедшему после нанесения образца.

ИЭФ может быть использовано в качестве испытания на подлинность. В этом случае испытуемый образец, мигрирующий на геле, сравнивается с подходящим стандартным образцом и ИЭФ-калибровочными белками. ИЭФ может быть использовано в качестве испытания на предельное содержание. При этом плотность полосы на ИЭФ сравнивается, соответственно, с полосой на ИЭФ, появляющейся при использовании стандартного образца, если измерение производится с помощью денситометра или аналогичного устройства, позволяющего определить относительную концентрацию белка в полосе. ИЭФ может быть также использовано при испытании на количественное содержание белков.

ПРИБОР

Прибор для ИЭФ состоит из:

- управляемого генератора для создания постоянного потенциала, тока и мощности; используются потенциалы величиной 2500 В: они считаются оптимальными для используемых условий работы; рекомендуется источник тока, имеющий постоянную мощность до 30 Вт;

- жесткой пластиковой ИЭФ камеры, в которой находится охлаждаемая пластинка или подходящий материал, служащий основой для нанесения геля;

- полимерной крышки с платиновыми электродами, которые соединены с гелем с помощью бумажных фитилей подходящей ширины, длины и толщины, пропитанных растворами анодных и катодных электролитов.

ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ФОКУСИРОВАНИЕ В ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЯХ: ПОДРОБНАЯ МЕТОДИКА

Приведенная ниже методика представляет собой подробное описание процедуры ИЭФ в пластинах полиакриламидного геля, используемой при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ГЕЛЕЙ

Матрица формования. Матрица формования (см. рисунок 2.1.2.38.-1) состоит из стеклянной пластинки (А), на которую для облегчения работы с гелем помещена полиэфирная пленка (В), одной или нескольких распорных деталей (С), второй стеклянной пластинки (D) и зажимов, скрепляющих всю конструкцию.

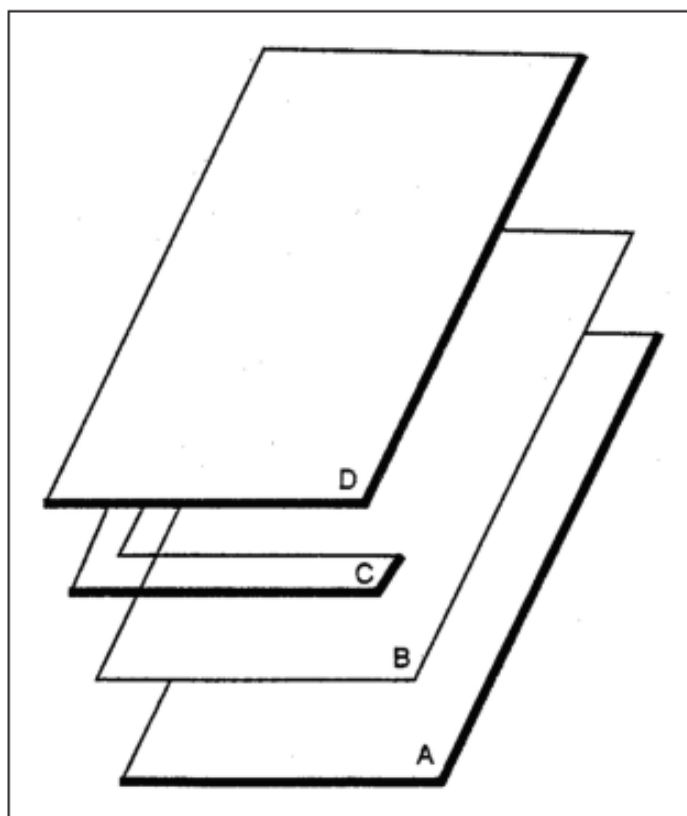


Рисунок 2.1.2.38.-1. - Матрица формования

7,5%-ный полиакриламидный гель. 29,1 г акриламида Р и 0,9 г метиленбисакриламида Р растворяют в 100 мл воды Р. К 2,5 объемам полученного раствора прибавляют смесь амфолитов, указанных в частной фармакопейной статье, и доводят водой Р до объема 10 мл. Раствор тщательно перемешивают и дегазируют.

Приготовление формы. Полиэфирную пленку помещают на нижнюю стеклянную пластинку, вставляют распорную деталь, помещают вторую стеклянную пластинку и скрепляют конструкцию зажимами. Перед использованием раствор помещают на магнитную мешалку и прибавляют к нему 0,25 объема раствора 100 г/л аммония персульфата Р и 0,25 объема тетраметилэтилендиамина Р. Немедленно заполняют раствором пространство между стеклянными пластинками формы.

МЕТОДИКА

Форму разбирают на составные части и, используя полиэфирную пленку, переносят гель на охлажденную подложку, увлажненную несколькими миллилитрами подходящей жидкости, избегая образования воздушных пузырьков. Готовят испытуемые растворы и растворы сравнения, в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье. Для нанесения образца на поверхность геля помещают полоски бумаги размером приблизительно 10 мм х 5 мм и пропитывают каждую из них указанным количеством испытуемого раствора и раствора сравнения. Также наносят указанное в частной фармакопейной статье количество раствора белков с известными величинами изоэлектрических точек, служащих в качестве маркеров рН для калибровки геля. В некоторых протоколах вместо импрегнированных бумажных полосок используют гель, который имеет лунки, предназначенные для помещения раствора образца. Отрезают 2 полоски бумаги длиной, соответствующей длине геля, и пропитывают их растворами электролитов: кислотой для анода и щелочью для катода (составы анодного и катодного растворов приводятся в частной фармакопейной статье). Эти бумажные фитильки помещают на каждую сторону геля на расстоянии нескольких миллиметров от его границы. Устанавливают

крышку так, чтобы электроды контактировали с полосками бумаги (соответственно, анодным и катодным полями). Выполняют изоэлектрическое фокусирование, используя параметры, электрического поля, указанные в частной фармакопейной статье. Когда миграция смеси стандартных белков стабилизируется, отключают источник питания. С помощью пинцета удаляют полоски, предназначенные для нанесения образца, и 2 электродных фитилька. Погружают гель в фиксирующий раствор для изоэлектрического фокусирования в полиакриламидном геле Р. Выдерживают, осторожно встряхивая, при комнатной температуре в течение 30 мин. Сливают раствор и прибавляют 200 мл обесцвечивающего раствора Р. Выдерживают при перемешивании в течение 1 ч. Высушивают гель, прибавляют Кумасси красящий раствор Р. Выдерживают в течение 30 мин и обесцвечивают гель путем пассивной диффузии обесцвечивающего раствора Р до тех пор, пока на чистом фоне не будут хорошо видны полосы. Положение и интенсивность полос на электрофореграмме, отмечают в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОДРОБНОЙ МЕТОДИКИ (ПРЕДМЕТ ВАЛИДАЦИИ)

Там, где делается ссылка на общую методику изоэлектрического фокусирования, изменения в методологии или методике изоэлектрического фокусирования могут быть предметом валидации. Они включают в себя:

- использование имеющихся в продаже гелей заводского производства, а также окрашивающих и обесцвечивающих наборов;
- использование фиксированных градиентов рН;
- использование стержневых гелей;
- использование кассет геля различных размеров, включая ультратонкие (0,2 мм) гели;
- изменения в методике нанесения образца, включающие различные объемы образца или использование шаблонов или фитильков, изготовленных не из бумаги;
- использование альтернативных условий перемещения, включающих изменения электрического поля в зависимости от размеров геля и оборудования, а также использование фиксированных времен миграции вместо субъективной интерпретации стабильности полосы;
- включение стадии предварительного фокусирования;
- использование автоматизированного оборудования;
- использование гелей агарозы.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ИЗОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ФОКУСИРОВАНИЯ

При использовании альтернативных методик по отношению к описанной методике, они должны быть валидированы. Для валидации разделения могут быть использованы следующие критерии:

- образование устойчивого градиента рН с желаемыми характеристиками, оцениваемого, например, с помощью окрашенных маркеров рН с известными величинами изоэлектрических точек;
- сравнение электрофореграммы, прилагаемой к стандартному образцу, с электрофореграммой, полученной при проведении испытания;
- любые другие критерии валидации, указанные в частной фармакопейной статье.

СПЕЦИФИЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ МЕТОДИКИ

Изменения общей методики, необходимые при анализе конкретных субстанций, могут быть подробно описаны в частных фармакопейных статьях. Они включают:

- добавление в гель мочевины (обычно 3 М концентрация достаточна для поддержания белка в растворенном состоянии, но может быть использована концентрация до 8 М): некоторые белки в изоэлектрической точке выпадают в осадок, в этом случае для того, чтобы белок оставался в растворе, в гель вводится мочевина; при использовании мочевины следует применять только ее свежие растворы, чтобы не допустить карбамоилирования белка;

- использование альтернативных способов окрашивания;

- использование добавок для геля, таких как неионные детергенты (например, октилглюкозид) или цвиттер-ионные детергенты (например, CHAPS или CHAPSO), и добавление амфолита к образцу для предотвращения процессов агрегации и преципитации белков.

ПОЛОЖЕНИЯ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ ПРИНИМАТЬ ВО ВНИМАНИЕ

Образцы могут наноситься на любой участок поверхности геля, но для того, чтобы защитить белки от экстремальных значений pH, образцы не должны наноситься в непосредственной близости от электродов. При разработке методики аналитик может нанести белок на гель в трех местах (посередине и на обоих концах). Образцы белка, наносимые на противоположные концы геля, могут быть различными.

При слишком продолжительном фокусировании в геле может возникнуть процесс, называемый катодным дрейфом, при котором градиент pH с течением времени разрушается. Причины данного явления не совсем ясны, но факторами, вызывающими катодный дрейф, могут быть электроэндоосмос и абсорбция углерода диоксида. Для исследования этой проблемы могут быть использованы фиксированные градиенты pH.

Во время проведения фокусирования важно обеспечить эффективное охлаждение (приблизительно 4 °C) подложки, на которую помещен гель. Высокие напряженности электрического поля, используемые во время изоэлектрического фокусирования, могут приводить к перегреванию и влиять на качество фокусируемого геля.

201020039-2019

2.1.2.39. Пептидное картирование

Пептидное картирование представляет собой метод идентификации белков, особенно получаемых методом рекомбинантных ДНК. Метод включает химическое или ферментативное расщепление белков до образования пептидных фрагментов с последующим их разделением и идентификацией воспроизводимым способом. Это надежный метод испытания, позволяющий идентифицировать замену практически любой отдельной аминокислоты, произошедшей вследствие ошибок при транскрипции комплементарной ДНК (кДНК), или точечных мутаций. Пептидное картирование представляет собой процедуру сравнения, поскольку сравнение полученной информации с обработанным таким же образом стандартным образцом позволяет подтвердить первичную структуру белка, определить возможные изменения первичной структуры в случае наличия таковых, подтвердить соответствие процесса и генетическую стабильность. Каждый белок обладает уникальными характеристиками, которые должны быть хорошо изучены, чтобы научные и аналитические подходы позволяли валидировать разработку пептидной карты, обеспечивающей достаточную специфичность.

Данный раздел содержит детальное описание аспектов использования и валидации метода

пептидного картирования с целью получения характеристики анализируемого белка, оценки стабильности клеточных систем экспрессии, используемых для получения продуктов рекомбинантных ДНК и оценки согласованности процесса в целом - в отношении как оценки стабильности продукта, так и обеспечения идентичности белка, либо определения содержания протеинов с изменениями в структуре.

Пептидное картирование не является общим методом, а заключается в составлении индивидуальных карт для каждого отдельного белка. Хотя технологии продолжают стремительно развиваться, существует ряд методов, которые являются общепризнанными. При наличии определенных расхождений с данными методами они будут описываться в соответствующих частных фармакопейных статьях.

Составление пептидных карт может рассматриваться как метод получения "отпечатков пальцев" белка и представляет собой получаемую в результате ряда химических процессов полную расшифровку анализируемого белка. Метод включает четыре принципиальные стадии: выделение и очистка белка - в случае, если белок входит в состав какой-либо смеси; избирательное расщепление пептидных связей; хроматографическое разделение образующихся пептидных фрагментов; анализ и идентификация пептидов. Анализируемый образец подвергается расщеплению и анализу параллельно со стандартным образцом. Полное расщепление пептидных связей более вероятно, когда вместо химических гидролизующих реагентов используются такие ферменты, как эндопептидазы (например, трипсин). Для того, чтобы карта была информативной, она должна содержать достаточное количество пептидов. С другой стороны, в случае, если пептидных фрагментов будет слишком много, карта может утратить свою специфичность, поскольку у многих белков может оказаться аналогичный профиль.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА

Выделение и очистка необходимы при анализе нерасфасованных лекарственных средств или лекарственных препаратов, содержащих вспомогательные вещества мешающие анализу или носители белков о чем, при необходимости, будут указывать в частной фармакопейной статье. Количественное извлечение белка из лекарственного препарата должно быть валидировано.

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ СВЯЗЕЙ

Выбор подхода, используемого для расщепления пептидных связей будет зависеть от анализируемого белка. Процедура выбора включает определение типа расщепления (химического или ферментативного), а также типа протеолитического реагента в рамках выбранной категории. В таблице 2.1.2.39.-1 приведен ряд протеолитических реагентов и параметры их специфичности. Данный список не является исчерпывающим и будет дополняться по мере определения других реагентов, способных расщеплять пептидные связи.

Таблица 2.1.2.39.-1. - Примеры реагентов для расщепления пептидных связей

Тип	Реагент	Специфичность
Ферментативные	Трипсин (ЕС 3.4.21.4)	С-концевые аргинин и лизин
	Химотрипсин (ЕС 3.4.21.1)	С-концевые гидрофильные остатки (например, лейцин, метионин, аланин, ароматические аминокислоты)
	Пепсин (ЕС 3.4.23.1 и 2)	Неспецифический реагент

	Лизилэндопептидаза (Lys-C эндопептидаза) (EC 3.4.21.50)	C-концевой лизин
	Глутамилэндопептидаза (из <i>S. aureus</i> штамм V8) (EC 3.4.21.19)	C-концевые глутамин и аспарагин
	Пептидил-Asp метало-эндопептидаза (эндопроотеаза Asp-N)	N-концевой аспарагин
	Клострипаин (EC 3.4.22.8)	C-концевой аргинин
Химические	Цианобромид	C-концевой метионин
	2-Нитро-5-тио-цианобензойная кислота	N-концевой цистеин
	O-Иодозобензойная кислота	C-концевые триптофан и тирозин
	Разбавленная кислота	Аспарагин и пролин
	BNPS-скатол	Триптофан

Предварительная обработка образца. В зависимости от размера или конфигурации белка используют различные подходы к предварительной обработке образца. Если для расщепления пептидных связей белка с молекулярной массой более 100 000 Да используют трипсин, остатки лизина должны быть защищены путем получения производных с цитраконовым или малеиновым ангидридами, так как в противном случае может образоваться слишком много пептидных фрагментов.

Предварительная обработка расщепляющего агента. Предварительная обработка расщепляющего агента, особенно ферментов, может быть необходима для обеспечения требуемой чистоты и воспроизводимости карты. Например, трипсин, используемый в качестве реагента для расщепления пептидных связей, следует обработать тозил-L-фенилаланинхлорметилкетонном с целью инактивации химотрипсина. Другие методы, например, очистка трипсина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или иммобилизация фермента на гелевом носителе, успешно используются, особенно при ограниченном количестве имеющегося белка.

Предварительная обработка белка. При определенных условиях может потребоваться концентрирование образца или отделение белка от используемых в готовом продукте вспомогательных веществ и стабилизаторов, если они мешают процедуре картирования. Используемые для предварительной подготовки белка физические процедуры могут включать ультрафильтрацию, колоночную хроматографию и лиофилизацию. С целью проведения денатурации белка до процедуры пептидного картирования возможно использование других методов подготовки, таких как добавление хаотропных агентов (например, мочевины). Для обеспечения полного доступа фермента к местам разрыва связей и частичной денатурации белка часто до проведения процедуры расщепления необходимо восстановление и алкилирование дисульфидных связей. Расщепление пептидных связей с использованием трипсина может сопровождаться появлением в пептидной карте ряда неточностей ввиду протекающих параллельно с реакцией протеолитического расщепления побочных реакций, таких как неспецифическое расщепление, дезаминирование, дисульфидная изомеризация, окисление остатков метионина, образование пироглутаминовых групп при дезаминировании глутамина на N-концевой стороне пептида. Более того, при автогидролизе трипсина также могут появляться дополнительные пики. Интенсивность их образования зависит от соотношения содержания трипсина к белку. Для предотвращения автогидролиза растворы протеаз могут быть приготовлены при pH, отличном от оптимального значения (например, при pH 5 для трипсина), благодаря чему

фермент не перейдет в активное состояние до момента разведения с буферным раствором при проведении расщепления.

Установление оптимальных условий для расщепления пептидных связей. Факторы, которые влияют на полноту и эффективность расщепления протеинов, являются факторами, оказывающими влияние на химические и ферментативные реакции.

рН реакционной среды. Значение рН смеси, в которой осуществляется расщепление пептида, определяется эмпирически что обеспечивает оптимизацию состояния расщепляющего реагента. Например, при использовании бромциана в качестве расщепляющего реагента необходимым является создание сильноокислой среды (например, рН 2, муравьиная кислота); однако при использовании трипсина в качестве расщепляющего агента оптимальной является слабощелочная среда (рН 8). В целом значение рН реакционной среды не должно изменять химическую структуру белка в ходе реакции расщепления и не должно изменяться в ходе проведения реакции фрагментации.

Температура. Для большинства реакций расщепления наиболее подходящей является температура в интервале от 25 °С до 37 °С. Создаваемая температура должна способствовать минимизации побочных химических реакций. Тип испытуемого белка определяет выбор температуры реакционной среды, поскольку некоторые белки с повышением температуры склонны к денатурации. Например, расщепление рекомбинантного бычьего соматропина проводится при температуре 4 °С, поскольку при более высокой температуре он осаждается в ходе проведения реакции расщепления.

Время. В случае если имеется достаточное количество испытуемого образца, следует провести испытание по определению времени, являющегося оптимальным для получения воспроизводимой карты и достаточным для проведения полного расщепления. Продолжительность расщепления варьируется от 2 ч до 30 ч. Реакция прекращается либо прибавлением кислоты, которая не оказывает влияния на полученную пептидную карту, либо замораживанием.

Количество используемого расщепляющего реагента. Для обеспечения достаточного быстрого расщепления (от 6 ч до 20 ч) используется избыточное количество расщепляющего реагента; тем не менее, его количество должно быть минимизировано, чтобы предотвратить вклад реагента в структуру пептидной карты. Обычно анализируемый протеин и реагент берут в соотношении 20:1 или 200:1. Для оптимизации процедуры расщепления рекомендуется добавлять расщепляющий агент в два или более этапов. При этом конечный объем реагирующей смеси должен оставаться достаточно небольшим для обеспечения следующего этапа пептидного картирования - разделения. Для того, чтобы исключить возможное влияние искажающих продуктов расщепления (артефактов) на результаты последующего анализа, проводится контрольное определение со всеми реагентами за исключением анализируемого белка.

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ

Для картирования используют различные методы разделения белков. Выбор метода зависит от белка, для которого составляется пептидная карта. В таблице 2.1.2.39.-2 перечислены методы, успешно используемые для разделения пептидов. В данном разделе приведено описание метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), одного из наиболее часто используемых методов хроматографического разделения.

Таблица 2.1.2.39.-2. - Методы, используемые для разделения пептидных фрагментов

Обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

Ионообменная хроматография

Хроматография гидрофобного взаимодействия

Электрофорез в полиакриламидном геле, неденатурирующий

Электрофорез в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом

Капиллярный электрофорез

Бумажная электро-хроматография

Высоковольтный электрофорез на бумаге

Критическими факторами при ВЭЖХ разделении являются чистота растворителей и подвижной фазы. Для проведения обращенно-фазовой ВЭЖХ рекомендуется использование растворителей и воды степени чистоты "для ВЭЖХ". Растворенные газы являются проблемой для градиентных систем в тех случаях, когда растворимость газа в растворителе может быть меньше в смеси, чем в самом растворителе. В качестве эффективного способа дегазации может быть использована вакуумная дегазация и воздействие ультразвуком. В случае если твердые частицы в растворителе попадут в хроматографическую систему, они могут нарушить герметичность клапанов насоса или засорить верхнюю часть хроматографической колонки. В связи с этим рекомендуется проведение фильтрации до и после насоса.

Хроматографическая колонка. Для каждого белка выбор колонки осуществляется эмпирически. Колонки с размером пор от 10 нм до 30 нм, заполненные сорбентом на основе силикагеля, могут обеспечить оптимальное разделение. Для небольших пептидов неподвижные фазы силикагель октилсилильный для хроматографии Р (3 - 10 мкм) и силикагель октадецилсилильный для хроматографии Р (3 - 10 мкм) в качестве наполнителей колонки являются более эффективными, чем силикагель бутилсилильный для хроматографии Р (5 - 10 мкм).

Растворитель. Наиболее часто используемым растворителем является вода с ацетонитрилом в качестве органического модификатора с добавлением не более 0,1% трифторуксусной кислоты. При необходимости, для солюбилизации компонентов гидролизата, добавляют пропанол или 2-пропанол, при условии, что их добавление не приведет к чрезмерному повышению вязкости компонентов.

Подвижная фаза. Подвижная фаза, содержащая фосфатный буфер, используется для обеспечения возможности выбора рН, поскольку изменение рН в интервале от 3,0 до 5,0 улучшает разделение пептидов, содержащих кислотные остатки (например, глутаминовая и аспарагиновая кислоты). Натрия или калия фосфаты, ацетат аммония, фосфорная кислота при значении рН между 2 и 7 (или выше при использовании полимерного наполнителя) используются с ацетонитрильным градиентом. Достаточно часто используется ацетонитрил с трифторуксусной кислотой.

Градиент. Градиент может быть линейным, нелинейным или включать ступенчатое изменение состава. Для разделения сложных смесей рекомендуется пологий градиент. Градиент оптимизируют, добиваясь четкого разрешения с 1 или 2 пиков, которые становятся "маркерными" пиками для испытания.

Изократическое элюирование. Изократическая ВЭЖХ с использованием подвижной фазой постоянного состава используется ввиду ее удобства и улучшенного аналитического сигнала детектора. В ряде случаев сложно подобрать оптимальный состав подвижной фазы, позволяющий добиться хорошего разрешения для каждого пика. Для проведения изократической ВЭЖХ не должны использоваться подвижные фазы, для которых незначительное изменение в

соотношении компонентов или в значении pH существенно влияет на время удерживания пиков на пептидной карте.

Другие параметры. Для достижения хорошей воспроизводимости, как правило, требуется контроль температуры колонки. Скорость подвижной фазы варьируется от 0,1 мл/мин до 2,0 мл/мин, детектирование пептидов осуществляется спектрофотометрическим детектором при длине волны от 200 нм до 230 нм. Используются и другие методы детектирования (например, постколоночная дериватизация), но они не столь надежны и универсальны, как детектирование в ультрафиолетовой области.

Валидация. В данном разделе приводятся экспериментальные средства для оценки общих характеристик используемого метода. Критерии оценки пригодности системы зависят от определения критических параметров испытания, влияющих на интерпретацию данных и их приемлемость. Критические параметры являются также критериями, по которым производится контроль расщепления и анализа пептидов. Для контроля полноты требуемого расщепления используется сравнение со стандартным образцом, который был подвергнут такому же воздействию, как и испытуемый белок. Использование стандартного образца параллельно с испытуемым белком является критическим при разработке и установлении значений критериев оценки пригодности системы. Кроме этого, с целью дополнительного сравнения включается образец хроматограммы стандартного образца. Другие показатели могут включать визуальный контроль растворимости белка или пептидов, отсутствие интактного белка, измерение откликов трудно расщепляемых пептидов. Критические параметры оценки пригодности системы для пептидного анализа будут зависеть от конкретного используемого метода разделения и детектирования, а также требований к получаемым в результате анализа данным.

В случае, когда пептидное картирование используется в качестве испытания по идентификации, требования к пригодности системы для идентифицируемых пептидов включают избирательность и воспроизводимость. В этом случае, как и в случае идентификации отличающихся по составу белков, определение первичной структуры пептидных фрагментов при картировании обеспечивает как верификацию известной первичной структуры, так и идентификацию структуры отличающихся белков путем сравнения с пептидной картой стандартного образца для белка установленной структуры. Использование подвергнутого расщеплению стандартного образца при определении разделения пептидов и аминокислот является референтным методом. Для анализа отличающихся по составу белков может быть использована охарактеризованная по составу смесь отличающегося белка и стандартного образца, в особенности если отличные по составу белки находятся в зоне худшего разрешения на пептидной карте. Критерием выбора системы определения структуры белка может являться число основных определяемых пептидов. Критерии выбора системы для определения структуры белка лучшим образом определяются разрешением пиков пептидов. Хроматографические параметры, такие как разрешение между пиками, ширина пика у основания, площадь пика, степень размывания заднего фронта пика и эффективность колонки, могут быть использованы для определения разрешения пептидов. В зависимости от испытуемого белка и используемого метода разделения могут устанавливаться требования к разрешению одного или нескольких пептидов.

Повторный анализ продуктов расщепления стандартного образца для испытуемого белка позволяет установить количественные характеристики прецизионности и открываемости. Открываемость определяемых пептидов в целом устанавливается при помощи внутренних и внешних пептидных стандартов. Прецизионность выражается как относительное стандартное отклонение. Следует ожидать различий в извлечении и воспроизводимости идентифицируемого протеина; следовательно, критерии допуска для оценки пригодности системы должны быть установлены как для извлечения, так и для воспроизводимости идентифицируемых пептидов. Установленные критерии допуска являются специфическими для данного протеина и указываются в частной фармакопейной статье.

Визуальное сравнение относительных времен удерживания, параметров пиков (площади

пика или высоты пика), числа пиков и в целом метода элюирования производится изначально. Оно дополняется и подтверждается математическим анализом соотношений анализируемых параметров пиков и хроматографического профиля смеси 1:1 (об/об) продуктов расщепления испытуемого образца и образца сравнения. Идентичность анализируемого образца подтверждается, если все пики продуктов расщепления анализируемого белка и стандартного образца имеют аналогичные времена удерживания и соотношения оцениваемых параметров пиков.

Если пики, которые изначально характеризовались значительно различающимися относительными временами удерживания, затем в смеси 1:1 обнаруживались единым пиком, изначально выявленное различие является показателем нестабильности системы. Однако если в смеси 1:1 наблюдаются разделенные пики, это является доказательством наличия различных пептидов в каждом из пиков. Если пик в смеси 1:1 существенно шире, чем соответствующий пик в анализируемом белке и стандартном образце, это может означать наличие различных пептидов. Было предложено использование компьютерной программы распознавания для анализа данных пептидного картирования, однако аспекты валидации компьютерной программы исключают ее использование в качестве справочного теста в ближайшем будущем. Использовались также иные автоматизированные подходы с использованием математических формул, моделей и систем распознавания. Одним из таких подходов, например, является автоматическое определение соединений методом ИК-спектроскопии и применение диодно-матричного УФ-спектрального анализа для идентификации пептидов. Данные методы имеют ограничения, обусловленные недостаточным разрешением, одновременным элюированием фрагментов, различиями в абсолютных значениях параметров пиков между продуктами расщепления анализируемого и стандартных образцов.

Можно произвести множественное сравнение времен удерживания и площадей или высоты пиков для выбранной группы соответствующих пиков, которые правильно идентифицируются на пептидной карте. Площади пиков могут быть рассчитаны с использованием одного пика, демонстрирующего относительно небольшую вариабельность в качестве внутреннего стандарта, с учетом того, что интегрирование площади пика является чувствительным к базовой вариабельности и может служить причиной ошибки анализа. Как альтернативный вариант для испытуемого образца может быть рассчитан процент высоты пика каждого пептида относительно суммы высоты всех пиков. Затем полученный процент сравнивается со значением аналогичного параметра соответствующего пика стандартного образца. Возможность автогидролиза трипсина контролируется при помощи создания пептидной карты-плацебо, получаемой при обработке трипсином раствора без определяемого белка.

Минимальным требованием для оценки качества пептидного картирования является принятая процедура тестирования, которая включает пригодность системы в качестве контроля. В целом на начальном этапе регуляторного процесса качественный анализ пептидной карты анализируемого белка является достаточным. С усовершенствованием процесса регуляторного одобрения белков дополнительные испытания по оценке качества могут включать частичную валидацию аналитической процедуры для обеспечения гарантии того, что метод будет произведен в соответствии с запланированным при разработке пептидной карты определяемого белка.

АНАЛИЗ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПЕПТИДОВ

В данном разделе приведено руководство по использованию пептидного картирования при разработке частных фармакопейных статей и нормативных документов по качеству при регистрации лекарственных средств.

Использование пептидной карты как инструмента качественного определения не требует полной характеристики индивидуальных пептидных пиков. Однако валидация методики пептидного картирования при разработке частных фармакопейных статей и нормативных

документов по качеству требует точной характеристики каждого из индивидуальных пиков пептидной карты. Для характеристики индивидуальных пиков могут быть использованы как метод N-концевого секвенирования с последующим анализом аминокислот, так и метод с использованием масс-спектропии.

Для составления характеристики пиков с использованием N-концевого секвенирования аминокислотного анализа проводят масштабирование стадии аналитического разделения. Необходимо убедиться на основании эмпирических данных, что ухудшения разрешения между пиками вследствие проведения масштабирования не происходит. Элюаты, соответствующие специфическим пептидным пикам, собирают, концентрируют в вакууме и, при необходимости, повторно хроматографируют. Аминокислотный анализ фрагментов может быть ограничен размером пептидов. В случае если N-концевая аминокислота заблокирована, может потребоваться ее высвобождение до секвенирования. С целью получения характеристики может также использоваться C-концевое секвенирование белков в комбинации с карбоксипептидазой и методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с время пролетным масс-анализатором.

Использование масс-спектропии для характеристики пептидных фрагментов производится либо путем непосредственного введения выделенных пептидов, либо с использованием online системы ВЭЖХ с масс-спектрометром для структурного анализа. В целом он включает электрораспыление и масс-спектрометрию методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с время пролетным масс-анализатором, а также бомбардировку быстрыми атомами. Tandemная масс-спектропия также используется для определения последовательности модифицированных белков и типа произошедшей аминокислотной модификации. Сравнение масс-спектров продуктов гидролиза до и после восстановления обеспечивает определение расположения дисульфидных связей в различных сульфгидрилсодержащих пептидах.

Если некоторые части первичной структуры не могут быть достаточно четко отражены пептидной картой, может потребоваться составление вторичной пептидной карты. Целью валидированной методики для характеристики белка по средством пептидного картирования является определение как минимум 95% теоретического состава структуры белка.

201020040-2019

2.1.2.40. Аминокислотный анализ

Аминокислотный анализ относится к методологии, используемой для определения аминокислотного состава или количественного содержания аминокислот в белках, пептидах и лекарственных препаратах. Белки и пептиды представляют собой макромолекулы, состоящие из ковалентно связанных остатков аминокислот, которые образуют линейные полимеры. Последовательность аминокислот в белках или пептидах определяет свойства молекулы. Белки представляют собой крупные молекулы, которые обычно существуют в виде сложных структур со специфической конформацией, в то время как пептиды имеют меньший размер и могут состоять только из нескольких аминокислот. Аминокислотный анализ может быть использован для количественного определения белков и пептидов, идентификации белков или пептидов на основе их аминокислотного состава, структурного анализа белков и пептидов, оценки стратегий фрагментации для картирования пептидных остатков и обнаружения атипичных аминокислот, которые могут присутствовать в белках или пептидах. Перед аминокислотным анализом необходимо гидролизовать белки/пептиды до получения отдельных аминокислотных составляющих. После гидролиза белков/пептидов процесс аминокислотного анализа может быть таким же, как и для свободных аминокислот в других лекарственных средствах. Аминокислотные составляющие испытуемого образца перед анализом обычно подвергаются химической модификации (или дериватизации).

ОБОРУДОВАНИЕ

Методы, используемые для аминокислотного анализа, обычно основаны на хроматографическом разделении аминокислот, присутствующих в испытуемом образце. Современные методики анализа основаны на использовании автоматизированных хроматографических приборов для решения аналитических задач. В качестве прибора для аминокислотного анализа обычно используют жидкостный хроматограф низкого или высокого давления, способный создавать градиентное элюирование подвижной фазой, что обеспечивает разделение анализируемых аминокислот на хроматографической колонке. Если анализ образца не осуществляется с использованием предколонной дериватизации, прибор должен иметь устройство для постколонной дериватизации. В качестве детектора обычно используется спектрофотометрический детектор в ультрафиолетовой/видимой области или флуоресцентный детектор в зависимости от используемого метода дериватизации. Регистрирующее устройство (например, интегратор) используется для преобразования аналогового сигнала из детектора и для проведения количественных вычислений. Предпочтительно, чтобы прибор использовался исключительно для аминокислотного анализа.

ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При выполнении аминокислотного анализа аналитик всегда должен учитывать возможность фонового загрязнения. Необходима высокая степень чистоты реактивов (например, низкая чистота хлороводородной кислоты может способствовать загрязнению глицина). Аналитические реактивы должны меняться регулярно каждые несколько недель, при этом должны использоваться только растворители класса "для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)". Возможное загрязнение микроорганизмами и посторонними частицами, которые могут присутствовать в растворителях, устраняется путем фильтрования этих растворителей перед применением, хранением растворителей в закрытых емкостях и размещением прибора для аминокислотного анализа в защищенном от прямого солнечного света месте.

Качество аминокислотного анализа определяется лабораторной практикой. Приборы размещают в местах наименьшего передвижения персонала. Лабораторию содержат в чистоте. Очищают и калибруют пипетки согласно графику. Наконечники пипеток хранят в закрытой коробке; аналитикам не позволяется трогать их незащищенными руками. Аналитик должен использовать неопудренные латексные или аналогичные перчатки. Ограничивают число открываний и закрываний флакона с испытуемым образцом, так как пыль может приводить к завышению результатов по содержанию глицина, серина и аланина.

Для получения удовлетворительных результатов аминокислотного анализа прибор необходимо обслуживать надлежащим образом. Если прибор используется по стандартной программе, он должен ежедневно проверяться на отсутствие протечки, стабильную работу детектора и ламп и способность колонки поддерживать необходимую степень разделения индивидуальных аминокислот. Согласно графику проводят очистку или замену всех фильтров прибора и другое техническое обслуживание.

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Необходимые стандартные образцы аминокислот для проведения аминокислотного анализа коммерчески доступны и обычно представляют собой водный раствор смеси аминокислот. При определении аминокислотного состава наряду с испытуемым образцом анализируются стандартные образцы белков или пептидов, которые используются в качестве контроля для подтверждения полноты всего процесса. Для этой цели в качестве стандартного образца белка используют высокоочищенный бычий сывороточный альбумин.

КАЛИБРОВКА ПРИБОРА

Калибровка прибора для аминокислотного анализа обычно состоит в определении величины сигнала и рабочего диапазона концентраций для каждой аминокислоты с использованием стандартного образца, содержащего смесь разных концентраций аминокислот. Концентрация каждой аминокислоты в стандартном образце известна. В процессе калибровки при выполнении аминокислотного анализа стандартный образец разводят до различных концентраций анализируемого вещества в пределах предполагаемой области линейности согласно используемой аналитической методике. Затем анализируют растворы с различными концентрациями анализируемого вещества. По оси ординат наносят площади пиков каждой аминокислоты, а по оси абсцисс - соответствующие известные концентрации каждой аминокислоты с учетом разведений. Эти результаты позволяют определить область концентраций аминокислот, в которой зависимость площади пика данной аминокислоты от ее концентрации является линейной функцией. Важно, чтобы образцы для аминокислотного анализа были приготовлены таким образом, чтобы концентрации аминокислот в этих образцах находились в пределах аналитической области (т.е. в рабочей линейной области) используемой методики с целью получения точных и воспроизводимых результатов.

Для определения коэффициента сигнала каждой аминокислоты анализируют от 4 до 6 концентраций стандартного образца. Коэффициент сигнала рассчитывается как среднее значение площади или высоты пика на 1 нмоль (10^{-9} моль) аминокислоты, присутствующей в стандартном образце. Коэффициенты сигнала каждой аминокислоты используют для расчета концентрации каждой аминокислоты, представленной в испытуемом образце. Количество вещества (нмоль) анализируемой аминокислоты рассчитывают путем деления площади пика, соответствующего данной аминокислоте, на коэффициент сигнала этой аминокислоты. Для рутинного анализа может быть достаточно калибровки по одной точке; при этом калибровка по коэффициентам сигнала каждой аминокислоты должна часто обновляться и проверяться для контроля достоверности.

ПОВТОРЯЕМОСТЬ

Полный аминокислотный анализ требует от аналитической лаборатории контроля повторяемости результатов количественного определения. Во время хроматографического разделения аминокислот или их производных на хроматограмме наблюдается множество пиков, относящихся к аминокислотам. Большое количество пиков делает необходимым наличие программного обеспечения, способного неоднократно идентифицировать пики, основываясь на времени удерживания, и интегрировать площади пиков для количественных расчетов. Типичная оценка повторяемости включает приготовление стандартного раствора аминокислот и анализ многократных повторных вводов пробы (например, 6 или более повторных вводов) одного и того же стандартного раствора. Определяют относительное стандартное отклонение значений времени удерживания и интегрированной площади пика каждой аминокислоты. Оценку повторяемости дополняют включением многократных количественных определений, проводимых в течение нескольких дней разными аналитиками. Многократные количественные определения включают приготовление стандартных разведений из исходных материалов для определения различий результатов, возникающих из-за манипуляций с образцом. При оценке повторяемости часто проводят аминокислотный анализ состава стандартного образца белка (например, бычий сывороточный альбумин). На основе оценки относительных стандартных отклонений лаборатория рассчитывает аналитические пределы для подтверждения того, что анализы в данной лаборатории проведены надлежащим образом. Для гарантирования наилучших результатов желательно установить наименьшие практические пределы отклонений. Факторы, на которые следует обратить внимание для уменьшения отклонений в результатах аминокислотного анализа, включают приготовление образца, высокие фоновые спектральные помехи из-за качества реактивов и/или лабораторных манипуляций, работу и обслуживание приборов, анализ и интерпретацию данных, профессиональные качества аналитика и его состояние. Все параметры, о которых идет речь, должны всесторонне исследоваться в рамках проведения валидации.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦА

Точность результатов аминокислотного анализа требует использования очищенных образцов белков и пептидов. Компоненты буфера (например, соли, мочевины, детергенты) могут повлиять на аминокислотный анализ и должны удаляться из образца перед анализом. В методиках с использованием постколоночной дериватизацией аминокислот, компоненты буфера обычно не оказывают значимого влияния по сравнению с методиками с предколоночной дериватизацией. Желательно ограничить число операций с образцом для уменьшения потенциально возможного фонового загрязнения, улучшения открываемости анализируемого вещества и уменьшения трудозатрат. Общие технические приемы, которые используются для удаления компонентов буфера из образцов белка, включают следующие методы: (1) введение образца белка в обращенно-фазовую систему ВЭЖХ, удаление белка с помощью летучего растворителя, содержащего достаточное количество органического компонента, и высушивание образца в вакуумной центрифуге; (2) диализ с летучим буферным раствором или водой; (3) ультрафильтрационное центрифугирование для замены буфера летучим буферным раствором или водой; (4) осаждение белка из буферного раствора с использованием органического растворителя (например, ацетона); (5) гель-фильтрацию.

ВНУТРЕННИЕ СТАНДАРТЫ

Внутренний стандарт рекомендуется использовать для контроля физических и химических потерь и изменений в ходе аминокислотного анализа. Перед гидролизом к раствору белка может быть прибавлено точно известное количество внутреннего стандарта. Открываемость внутреннего стандарта указывает на общую открываемость аминокислот белкового раствора. Однако свободные аминокислоты ведут себя иначе, чем аминокислоты белка во время гидролиза, скорость высвобождения которых всегда разная. Поэтому использование внутреннего стандарта для введения поправки на потери в ходе гидролиза может давать недостоверные результаты, что необходимо учитывать при их интерпретации. Внутренние стандарты также могут добавляться к смеси аминокислот после гидролиза для введения поправки на различия во введениях пробы образца, на изменяющуюся стабильность реактивов и на отклонения скорости подвижной фазы. В идеальном случае в качестве внутреннего стандарта используют коммерчески доступную аминокислоту, которая отличается от природных аминокислот. Кроме того, внутренний стандарт должен быть стабильным в ходе гидролиза, его коэффициент сигнала должен иметь линейную зависимость от концентрации и выходить из хроматографической колонки со свойственным только этому стандарту временем удерживания без перекрывания пиков других аминокислот. Наиболее часто используемые стандартные образцы аминокислот включают норлейцин, нитротирозин и α – аминomásляную кислоту.

ГИДРОЛИЗ БЕЛКОВ

Для аминокислотного анализа белков и пептидов необходимо проводить гидролиз. Лабораторная посуда, используемая для проведения гидролиза, должна быть очень чистой. Опудривающий порошок для перчаток, а также отпечатки пальцев на посуде, в которой проводится гидролиз, могут привести к загрязнению. Для очистки стеклянных пробирок для проведения гидролиза используют кипячение в течение 1 ч в 1 М растворе хлороводородной кислоты или замачивание в концентрированной азотной кислоте или в смеси из равных объемов концентрированных хлороводородной и азотной кислот. Чистые пробирки, используемые для гидролиза, промывают водой высокоочищенной, затем ополаскивают метанолом для хроматографии, сушат в сушильном шкафу в течение ночи и хранят закрытыми вплоть до использования. Для удаления загрязнения из пробирок, которые используются для гидролиза, также можно использовать прокалывание чистой стеклянной посуды при температуре 500 °С в течение 4 ч. Допускается использование соответствующих одноразовых лабораторных принадлежностей.

Кислотный гидролиз является наиболее часто используемым методом для расщепления белка перед проведением аминокислотного анализа. Метод кислотного гидролиза может

повлиять на отклонение результатов анализа из-за полного или частичного разрушения некоторых аминокислот: триптофан разрушается, серин и треонин частично разрушаются, метионин может подвергаться окислению, а цистеин обычно определяется как цистин (но открываемость цистина обычно низкая вследствие частичного разрушения или восстановления до цистеина). Применение соответствующего вакуума (менее 200 мкм ртутного столба, или 26,7 Па) или введение инертного газа (аргона) в пространство реакционного сосуда может уменьшить степень окислительной деструкции. В пептидных связях, образованных изолейцином и валином, амидные группы Иле-Иле, Вал-Вал, Иле-Вал и Вал-Иле гидролизуются частично; аспарагин и глутамин дезамидируются с образованием соответственно аспарагиновой и глутаминовой кислот. Потеря триптофана, аспарагина и глутамина в ходе кислотного гидролиза ограничивает количественное определение до 17 аминокислот. Некоторые из описанных ниже методов кислотного гидролиза используются для решения этих задач. Некоторые методы гидролиза (например, методы 4 - 11) могут приводить к превращениям в другие аминокислоты. Поэтому преимущества использования конкретной методики оцениваются относительно задач, решаемых с ее помощью, и всесторонне изучаются перед выбором методики, отличающейся от обычного кислотного гидролиза.

Для определения исходной концентрации аминокислот, которые частично разрушаются или медленно отщепляются, часто используют исследование гидролиза во времени (аминокислотный анализ при кислотном гидролизе в течение 24 ч, 48 ч и 72 ч). Путем построения графика зависимости найденной концентрации лабильных аминокислот (например, серина и треонина) от времени гидролиза и экстраполяции полученной кривой к началу координат определяют исходную концентрацию этих аминокислот. Концентрацию остатков аминокислот, которые медленно отщепляются (например, изолейцин и валин), принимают равной высоте плато на полученном графике зависимости концентрации остатков от времени гидролиза. Если гидролиз будет протекать слишком долго, концентрация остатков аминокислот в образце начнет уменьшаться, что указывает на их разрушение при данных условиях гидролиза.

Приемлемой альтернативой исследованию гидролиза во времени является проведение гидролиза стандарта аминокислот с известными концентрациями в таких же условиях, что и для испытуемого образца. Аминокислоты в свободном состоянии не могут в полной мере отражать скорость деструкции при гидролизоллабильных аминокислот, входящих в состав пептидов или белков. Это особенно справедливо для медленно расщепляющихся пептидных связей (например, связи Иле-Вал). Однако данная методика позволяет аналитику учесть лишь некоторую часть разрушающихся аминокислот. Возможно применение кислотного гидролиза с использованием микроволнового излучения, который отличается быстротой, но требует специального оборудования, а также специальных мер предосторожности. Оптимальные условия гидролиза с использованием микроволнового излучения должны быть установлены для каждого отдельного белкового/протеинового образца. Микроволновый гидролиз обычно протекает в течение нескольких минут, но отклонение даже в одну минуту может привести к неудовлетворительным результатам (например, неполный гидролиз или разрушение лабильных аминокислот). Полный протеолиз с применением смеси протеаз может быть слишком сложным, он требует надлежащего контроля и обычно более подходит для пептидов, чем для белков.

Для определения оптимальных условий в ходе первоначального анализа белка неизвестного состава проводятся эксперименты с различными временами гидролиза и при разных температурных режимах.

МЕТОД 1

Кислотный гидролиз с использованием хлороводородной кислоты, содержащей фенол, является наиболее общей процедурой, используемой для гидролиза белка/пептида при аминокислотном анализе. Добавление фенола предупреждает реакцию галогенирования тирозина.

Гидролизующий раствор. 6 М раствор хлороводородной кислоты, содержащий, от 0,1% до

1,0% фенола.

Методика

Жидкофазный гидролиз. Образец белка или пептида помещают в ампулу для гидролиза и высушивают (образец сушат для того, чтобы вода в образце не разбавляла кислоту, используемую для гидролиза). Прибавляют гидролизующий раствор из расчета 200 мкл на 500 мкг лиофилизированного белка. Образец в ампуле замораживают в бане с сухим льдом и ацетоном и запаивают в вакууме при помощи пламени. Образцы обычно гидролизуют при температуре 110 °С в течение 24 ч в вакууме или в атмосфере инертного газа для предотвращения окисления. Если есть подозрение, что испытуемый белок полностью не гидролизует, рассматривают возможность проведения гидролиза в течение более продолжительного времени (например, 48 ч и 72 ч).

Парофазный гидролиз. Это один из наиболее общих методов кислотного гидролиза. Он предпочтителен для микроанализа, когда доступны лишь небольшие количества образца. При использовании парофазного гидролиза контаминация образца кислотными реактивами минимизирована. Флаконы с высушенными образцами помещают в сосуд, содержащий подходящее количество гидролизующего раствора. Гидролизующий раствор не должен контактировать с испытуемым образцом. В свободном пространстве сосуда создают инертную атмосферу или вакуум (менее 200 мкм ртутного столба, или 26,7 Па) и для проведения гидролиза нагревают при температуре около 110 °С в течение 24 ч. Пары кислоты гидролизуют сухой образец. Возможность конденсации кислоты во флаконах с образцом должна быть сведена к минимуму. После гидролиза испытуемый образец сушат в вакууме до удаления остатков кислоты.

МЕТОД 2

Использование меркаптоэтансульфоновой кислоты в качестве восстанавливающей кислоты уменьшает окисление триптофана в процессе гидролиза.

Гидролизующий раствор. 2,5 М раствор меркаптоэтансульфоновой кислоты.

Парофазный гидролиз. От 1 мкг до 100 мкг испытуемого белка/пептида сушат в ампуле для гидролиза. Ампулу помещают в большую ампулу, содержащую около 200 мкл гидролизующего раствора. Герметично запаивают большую ампулу в вакууме (около 50 мкм ртутного столба, или 6,7 Па). Нагревают ампулу для гидролиза до температуры от 170 °С до 185 °С в течение 12,5 мин. После гидролиза ампулу с образцом сушат в вакууме в течение 15 мин до удаления остатков кислоты.

МЕТОД 3

Использование тиогликолевой кислоты (ТГК) в качестве восстанавливающей кислоты предотвращает окисление триптофана при гидролизе.

Гидролизующий раствор. 7 М раствор хлороводородной кислоты, содержащий 1% фенола, 10% трифторуксусной кислоты и 20% тиогликолевой кислоты.

Парофазный гидролиз. От 10 мкг до 50 мкг испытуемого белка/пептида высушивают в ампуле для гидролиза. Ампулу для гидролиза помещают в большую ампулу, содержащую около 200 мкл гидролизующего раствора. Большую ампулу герметично запаивают в вакууме (около 50 мкм ртутного столба, или 6,7 Па). Нагревают ампулу для гидролиза до температуры 166 °С в течение 15 - 30 мин. После гидролиза для удаления остатков кислоты ампулу с образцом сушат в вакууме в течение 5 мин. Окрываемость триптофана в этом методе зависит от количества испытуемого образца.

МЕТОД 4

Перед гидролизом белка проводят окисление цистеина/цистина и метионина над муравьиной кислотой.

Окисляющий раствор. Смешивают 1 объем 30% раствора водорода пероксида и 9 объемов муравьиной кислоты безводной и выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную надмуравьиную кислоту используют свежеприготовленной.

Методика. Образец белка/пептида растворяют в 20 мкл муравьиной кислоты безводной, нагревают при температуре 50 °С в течение 5 мин и прибавляют 100 мкл окисляющего раствора. Процесс окисления проводят в течение 10 - 30 мин. В данной реакции цистеин превращается в цистеиновую кислоту, а метионин - в метионинсульфон. Избыток реактива удаляют из образца при помощи вакуумного центрифугирования. Окисленный белок может быть затем гидролизован по методу 1 или методу 2. При наличии галогенидов эта методика может приводить к модификации остатков тирозина.

МЕТОД 5

Окисление цистеина/цистина происходит во время жидкофазного гидролиза с натрия азидом.

Гидролизующий раствор. К 6 М раствору хлороводородной кислоты, содержащему 0,2% фенола, прибавляют натрия азид до получения конечной концентрации 2 г/л. Прибавление фенола предотвращает галогенирование тирозина.

Жидкофазный гидролиз. Гидролиз белка/пептида проводят при температуре около 110 °С в течение 24 ч. Во время гидролиза присутствующий в образце цистеин/цистин превращается в цистеиновую кислоту под воздействием натрия азиды, содержащегося в гидролизном растворе. Эта методика приводит к лучшей открываемости тирозина, чем метод 4, но она не подходит для количественного определения метионина. Метионин превращается в смесь из метионина и двух продуктов его окисления - метионинсульфоксида и метионинсульфона.

МЕТОД 6

Окисление цистеина/цистина происходит под воздействием диметилсульфоксида (ДМСО).

Гидролизующий раствор. К 6 М раствору хлороводородной кислоты, содержащему от 0,1% до 1,0% фенола, прибавляют ДМСО до получения раствора с конечной концентрацией 2% (об/об).

Парофазный гидролиз. Гидролиз белка/пептида проводят при температуре около 110 °С в течение 24 ч. Во время гидролиза присутствующий в образце цистеин/цистин превращается в цистеиновую кислоту под воздействием ДМСО, содержащегося в гидролизном растворе. С целью ограничения разброса данных и компенсации частичного разрушения рекомендуется оценивать открываемость цистеиновой кислоты при окислительном гидролизе стандартного образца белка, содержащего 1 - 8 остатков цистеина. Коэффициент сигнала гидролизата белка/пептида обычно на 30% ниже, чем для негидролизованного стандартного образца цистеиновой кислоты. Так как гистидин, метионин, тирозин и триптофан также модифицируются, полный анализ состава при использовании этой методики невозможен.

МЕТОД 7

Восстановление и алкилирование цистеина/цистина происходит при пиридилэтилировании в паровой фазе.

Восстанавливающий раствор. 83,3 мкл пиридина, 16,7 мкл 4-винилпиридина, 16,7 мкл

трибутилфосфина и 83,3 мкл воды помещают в подходящий контейнер и перемешивают.

Методика. Ампулу для гидролиза с образцом белка/пептида (от 1 мкг до 100 мкг) помещают в большую ампулу. Переносят восстанавливающий раствор в большую ампулу, герметично запаивают в вакууме (около 50 мкм ртутного столба, или 6,7 Па) и нагревают при температуре около 100 °С в течение 5 мин. Затем внутреннюю ампулу для гидролиза помещают в вакуумный эксикатор и сушат в течение 15 мин для удаления остатков реактивов. Пиридилэтилированный образец затем гидролизуют согласно описанной ранее методике. Для оценки открываемости пиридилэтилцистеина параллельно проводят реакцию пиридилэтилирования стандартного образца белка, содержащего 1 - 8 остатков цистеина. Длительное время инкубации при реакции пиридилэтилирования может быть причиной модификации концевых α – аминокроупп и ϵ – аминокроупп лизина в белке.

МЕТОД 8

Восстановление и алкилирование цистеина/цистина происходит при пиридилэтилировании в жидкой фазе.

Исходные растворы. Готовят и фильтруют 3 раствора: 1 М раствор трис-гидрохлорида с рН 8,5, содержащий 0,004 М динатрияэдетата (исходный раствор А); 8 М раствор гуанидина гидрохлорида (исходный раствор В); 10% раствор 2-меркаптоэтанола (исходный раствор С).

Восстанавливающий раствор. Для получения буферного раствора 6 М раствора гуанидина гидрохлорида в 0,25 М растворе трис-гидрохлорида смешивают 1 объем исходного раствора А и 3 объема исходного раствора В.

Методика. Около 10 мкг испытуемого образца растворяют в 50 мкл восстанавливающего раствора и прибавляют около 2,5 мкл исходного раствора С. Выдерживают при комнатной температуре в защищенном от света месте в атмосфере азота или аргона в течение 2 ч. Для проведения реакции пиридинэтилирования к раствору белка прибавляют около 2 мкл 4-винилпиридина и выдерживают дополнительно 2 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Обессоливают белок/пептид методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, собирая белковую/пептидную фракцию. Перед кислотным гидролизом собранный образец может быть высушен при помощи вакуумного центрифугирования.

МЕТОД 9

Восстановление и алкилирование цистеина/цистина происходит при карбоксиметилировании в жидкой фазе.

Исходные растворы. Готовят как указано в Методе 8.

Раствор для карбоксиметилирования. Готовят раствор 100 г/л йодацетамида в 96% спирте.

Буферный раствор. Используют восстанавливающий раствор, приготовленный как указано в Методе 8.

Методика. Испытуемый образец растворяют в 50 мкл буферного раствора и прибавляют около 2,5 мкл исходного раствора С. Выдерживают при комнатной температуре в защищенном от света месте в атмосфере азота или аргона в течение 2 ч. Прибавляют раствор для карбоксиметилирования в 1,5-кратном количестве от общего теоретического содержания тиолов, и выдерживают дополнительно в течение 30 мин при комнатной температуре в защищенном от света месте. Если содержание тиолов в белке неизвестно, прибавляют 5 мкл 0,1 М раствора йодацетамида на каждые 20 нмоль испытуемого образца белка. Для прекращения реакции прибавляют избыток 2-меркаптоэтанола. Обессоливают белок/пептид методом обращенно-

фазовой ВЭЖХ, собирая белковую/пептидную фракцию. Перед кислотным гидролизом собранный образец может быть высушен при помощи вакуумного центрифугирования. В процессе кислотного гидролиза полученный S-карбоксамидометилцистеин будет превращаться в S-карбоксиметилцистеин.

МЕТОД 10

Цистеин/цистин, прореагировавший с дитиогликолевой кислотой или дитиодипропионовой кислотой, образует смешанный дисульфид. Выбор дитиогликолевой кислоты или дитиодипропионовой кислоты зависит от требуемого разрешения методики аминокислотного анализа.

Восстанавливающий раствор. Раствор 10 г/л дитиогликолевой кислоты (или дитиодипропионовой кислоты) в 0,2 М растворе натрия гидроксида.

Методика. Около 20 мкг испытуемого образца помещают в ампулу для гидролиза и прибавляют 5 мкл восстанавливающего раствора. Прибавляют 10 мкл изопропилового спирта и удаляют всю жидкость из образца при помощи вакуумного центрифугирования. Образец гидролизуют, используя метод 1. Преимущество данного метода заключается в том, что остатки других аминокислот не участвуют в побочных реакциях, а образец не нуждается в обессоливании перед гидролизом.

МЕТОД 11

Аспарагин и глутамин в процессе кислотного гидролиза превращаются в аспарагиновую кислоту и глутаминовую кислоту, соответственно. Остатки аспарагина и аспарагиновой кислоты обозначают как Asx, а остатки глутамин и глутаминовой кислоты обозначают как Glx. Белки/пептиды могут взаимодействовать с бис(1,1-трифторацетокси)йодбензолом (БТЙ), превращая при гидролизе остатки аспарагина и глутамин в остатки диаминопропионовой кислоты и диаминомасляной кислоты, соответственно. Эти превращения позволяют определять в белке/пептиде содержание аспарагина и глутамин в присутствии остатков аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты.

Восстанавливающие растворы. Готовят и фильтруют 3 раствора: 0,01 М раствор трифторуксусной кислоты (раствор А); 5 М раствор гуанидина гидрохлорида, содержащий 0,01 М трифторуксусной кислоты (раствор В); свежеприготовленный раствор диметилформамида, содержащий 36 мг/мл БТЙ (раствор С).

Методика. Около 200 мкг испытуемого образца помещают в чистую ампулу для гидролиза и прибавляют 2 мл раствора А или раствора В и 2 мл раствора С. Ампулу для гидролиза герметично запаивают в вакууме. Испытуемый образец нагревают при температуре 60 °С в течение 4 ч в защищенном от света месте. Затем образец подвергают диализу водой для удаления избытка реактивов. Диализированный образец трижды экстрагируют равными объемами бутилацетата и лиофилизируют. Белок может быть затем гидролизован согласно описанной ранее методике. Остатки α , β – диаминопропионовой кислоты и α , γ – диаминомасляной кислоты обычно не отделяются от остатков лизина ионообменной хроматографией, используемой при аминокислотном анализе. Таким образом, при использовании ионного обмена для разделения при аминокислотном анализе содержание аспарагина и глутамин представляет собой разницу между количественным содержанием аспарагиновой кислоты и глутаминовой кислоты, полученным при кислотном гидролизе без дериватизации и с ВТЙ-дериватизацией. Количественное содержание треонина, метионина, цистеина, тирозина и гистидина может изменяться при БТЙ-дериватизации; при необходимости определения этих аминокислотных остатков белка/пептида следует проводить гидролиз без БТЙ-дериватизации.

МЕТОДОЛОГИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО АНАЛИЗА: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Существует множество способов аминокислотного анализа. Выбор конкретного способа зачастую определяется требуемой чувствительностью количественного определения. В целом около половины применяемых способов аминокислотного анализа основаны на разделении свободных аминокислот посредством ионообменной хроматографии с последующей постколоночной дериватизацией (например, с нингидрином или о-фталевым альдегидом). Методы постколоночной дериватизации могут быть использованы для образцов, содержащих небольшое количество буферных компонентов (таких как соли и мочевины) и обычно требует от 5 мкг до 10 мкг испытуемого образца белка для проведения одного анализа. Остальные методы аминокислотного анализа обычно включают предколоночную дериватизацию свободных аминокислот (например, фенилизотиоцианатом; 6-аминохинолил-N-гидроксисукцинимидилкарбаматом или о-фталевым альдегидом; (диметиламино)азобензолсульфонилхлоридом; 9-фторенилметилхлорформиадом; 7-фтор-4-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом) с последующим обращенно-фазовым ВЭЖХ анализом. Метод предколоночной дериватизации отличается высокой чувствительностью (обычно требуется от 0,5 мкг до 1,0 мкг испытуемого образца белка для проведения одного анализа), однако на него могут оказывать влияние компоненты солевого буфера, содержащиеся в испытуемом образце. Предколоночная дериватизация может привести к образованию производных одной аминокислоты, что приводит к усложнению интерпретации результатов.

Для количественного аминокислотного анализа могут быть использованы приведенные ниже методы. Приборы и реактивы для проведения этих испытаний коммерчески доступны. Кроме того, многие из этих методов имеют модификации с различным приготовлением реактивов, проведением химических реакций, различными хроматографическими системами и так далее. Специфические параметры могут отличаться в зависимости от конкретного оборудования и методики выполнения анализа. Многие лаборатории используют несколько методик аминокислотного анализа, так как каждая из них имеет свои преимущества. В каждой из этих методик аналоговый сигнал обнаруживается с помощью системы сбора данных, а площади пиков используются для количественного определения.

МЕТОД 1. ПОСТКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С НИНГИДРИНОМ

Ионообменная хроматография с постколоночной дериватизацией с нингидрином является одним из наиболее распространенных методов, предназначенных для количественного аминокислотного анализа. Как правило, для анализа большинства сложных физиологических образцов пригодной является катионообменная система на основе ионов лития, а быстрая катионообменная система на основе ионов натрия используется для более простых смесей аминокислот, полученных при гидролизе белков (обычно 17 аминокислот). Разделение аминокислот на ионообменной колонке достигается подбором pH и ионной силы. Для улучшения разделения часто используют температурный градиент.

При взаимодействии аминокислоты с нингидрином образуется продукт с характерным фиолетовым или желтым цветом. Аминокислоты, за исключением иминокислот, образуют продукт фиолетового цвета, имеющий максимум поглощения при 570 нм. Иминокислоты, такие как пролин, образуют продукт желтого цвета, имеющий максимум поглощения при 440 нм.

Продукты постколоночной реакции между нингидрином и элюируемыми из колонки аминокислотами детектируются при длинах волн 440 нм и 570 нм, а полученная хроматограмма используется для определения аминокислотного состава.

Предел обнаружения для большинства производных аминокислот обычно составляет 10 пмоль, а для производных пролина - 50 пмоль. Линейность сигнала наблюдается в области 20 - 500 пмоль с коэффициентом корреляции более 0,999. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы белка/пептида массой более 1 мкг.

МЕТОД 2. ПОСТКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С О-ФТАЛЕВЫМ АЛЬДЕГИДОМ

о-Фталевый альдегид (ОФА) реагирует с первичными аминами в присутствии тиольных соединений, образуя производные изоиндола с сильной флуоресценцией. Эта реакция используется для постколоночной дериватизации при аминокислотном анализе методом ионообменной хроматографии. Условия разделения такие же, как указано в методе 1.

Для образования флуоресцирующих производных с ОФА вторичные амины (аминокислоты, такие как пролин) предварительно окисляют натрия гипохлоритом или хлорамином Т. В методике используются сильнокислотные катионообменные колонки для разделения свободных аминокислот с последующим постколоночным окислением натрия гипохлоритом или хлорамином Т и постколоночной дериватизацией с использованием ОФА и тиольных соединений, таких как N-ацетил-L-цистеин или 2-меркаптоэтанол. Длительное воздействие натрия гипохлорита или хлорамина Т не оказывает заметного влияния на дериватизацию первичных аминокислот.

Разделение аминокислот на ионообменной колонке достигается подбором рН и ионной силы. После постколоночной дериватизации элюируемых аминокислот с ОФА продукты реакции проходят через флуориметрический детектор. Интенсивность флуоресценции ОФА-производных аминокислот измеряется при длине волны возбуждающего света 348 нм и длине волны излучаемого света 450 нм.

Предел обнаружения для большинства ОФА-производных аминокислот обычно составляет несколько десятков пикомоль. Линейность сигнала наблюдается в области от нескольких пикомоль до нескольких десятков наномоль. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы белка/пептида массой более 500 нг.

МЕТОД 3. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С ФЕНИЛИЗОТИОЦИАНАТОМ

Фенилизотиоцианат (ФИТЦ) реагирует с аминокислотами с образованием фенилтиокарбамильных производных (ФТК-производных), которые могут быть обнаружены с высокой чувствительностью при длине волны 254 нм. Предколоночная дериватизация аминокислот с ФИТЦ проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ-спектрофотометрическим детектированием.

После удаления реактива под вакуумом сухие замороженные производные аминокислот могут храниться без заметной деструкции в течение нескольких недель. Раствор пробы для введения может храниться в холодном месте в течение 3 дней без заметных изменений хроматографического сигнала.

Разделение ФТК-производных аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке, заполненной силикагелем октадецилсилильным достигается путем подбора концентрации ацетонитрила и ионной силы буферного раствора. Элюируемые из колонки ФТК-производные аминокислот определяют при длине волны 254 нм.

Предел обнаружения для большинства ФТК-производных аминокислот обычно составляет 1 пмоль. Линейность сигнала наблюдается в области 20 - 500 пмоль с коэффициентом корреляции более 0,999. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы белка/пептида массой более 500 нг.

МЕТОД 4. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С 6-АМИНОХИНОЛИЛ-N-ГИДРОКСИСУКЦИНИМИДИЛКАРБАМАТОМ

Предколоночная дериватизация аминокислот с 6-аминохинолил-N-гидрохисукцинимидилкарбаматом (АХК) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. АХК реагирует с аминокислотами с образованием стабильных флуоресцирующих несимметричных производных мочевины (АХК-аминокислот), которые легко поддаются анализу методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с флуориметрическим

детектированием.

Разделение АХК-производных аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке, заполненной силикагелем октадецилсилильным, достигается подбором концентрации ацетонитрила и ионной силы буферного раствора. Селективное флуоресцентное детектирование производных при длине волны возбуждающего света 250 нм и при длине волны излучаемого света 395 нм допускает прямой ввод реакционной смеси без каких-либо существенных поправок на основной флуоресцирующий побочный продукт - 6-аминохинолин. Избыток реактива быстро гидролизует ($t_{1/2} < 15$ с) с образованием 6-аминохинолина, N-гидроксисукцинимиды и диоксида углерода, а через 1 мин дальнейшее образование производных не происходит.

Площади пиков для АХК-аминокислот, по существу, не изменяются, по меньшей мере, в течение 1 недели хранения растворов при комнатной температуре. Следовательно, АХК-аминокислоты обладают более чем достаточной стабильностью для проведения круглосуточного автоматического хроматографического анализа. Предел обнаружения для каждой аминокислоты, кроме цистеина, находится в области от 40 фмоль до 320 фмоль.

Предел обнаружения для цистеина составляет около 800 фмоль. Линейность сигнала наблюдается в области 2,5 - 500 мкмоль с коэффициентом корреляции более 0,999. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется перед гидролизом использовать образцы белка/пептида массой более 30 нг.

МЕТОД 5. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С О-ФТАЛЕВЫМ АЛЬДЕГИДОМ

Предколоночная дериватизация аминокислот с о-фталевым альдегидом (ОФА) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием. Метод не позволяет определять аминокислоты, являющиеся вторичными аминами (например, пролин).

ОФА в присутствии тиольных соединений реагирует с первичной аминогруппой, образуя производные изоиндола с сильной флуоресценцией. В качестве тиольных соединений могут быть использованы 2-меркаптоэтанол и 3-меркаптопропионовая кислота. ОФА не обладает флуоресценцией и, следовательно, не образует мешающих пиков. Кроме того, его растворимость и стабильность в водном растворе, наряду с высокой скоростью реакции, позволяет проводить автоматическую дериватизацию с использованием автодозатора для смешивания испытуемого образца и реагента. Основным недостатком ОФА является отсутствие у него способности реагировать со вторичными аминокислотами (например, пролином). Компенсировать данный недостаток можно сочетанием с методиками, описанными в методах 7 или 8.

Предколоночная дериватизация аминокислот с ОФА используется для пробоподготовки перед обращенно-фазовой ВЭЖХ. Так как ОФА-производные аминокислот неустойчивы, анализ и разделение методом ВЭЖХ проводят немедленно после дериватизации. Хроматограф для жидкостной хроматографии должен быть оснащен флуориметрическим детектором для обнаружения производных аминокислот. Интенсивность флуоресценции ОФА-производных аминокислот измеряют при длине волны возбуждающего света 348 нм и длине волны излучаемого света 450 нм.

Заявленный предел обнаружения при флуориметрическом детектировании не ниже 50 фмоль, однако на практике предел обнаружения составляет 1 пмоль.

МЕТОД 6. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С (ДИМЕТИЛАМИНО)-АЗОБЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛХЛОРИДОМ

Предколоночная дериватизация аминокислот с (диметиламино)азобензолсульфонилхлоридом (ДАБС) проводится перед разделением смеси

аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием в видимой области спектра.

ДАБС является хромофорным реактивом и используется для маркировки аминокислот. Аминокислоты, маркированные ДАБС (ДАБС-аминокислоты), обладают высокой стабильностью и проявляют максимум поглощения при 436 нм.

ДАБС-аминокислоты всех встречающихся в природе производных аминокислот могут быть разделены на колонке, заполненной силикагелем октадецилсилильным, методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиентного элюирования и подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и водной буферной смеси. Элюируемые из колонки ДАБС-аминокислоты определяют при длине волны 436 нм.

Метод позволяет проводить с одинаковой чувствительностью анализ как аминокислот, так и иминокислот (таких как пролин). Метод дериватизации с ДАБС позволяет количественно определять остатки триптофана, полученные при гидролизе белка/пептида с сульфоновыми кислотами (такими как кислота меркаптоэтансульфоновая, кислота *p*-толуолсульфоновая или кислота метансульфоновая) как указано в [методе 2](#), описанном в разделе "Гидролиз белков". Другие лабильные остатки аминокислот, такие как аспарагин и глутамин, можно анализировать как и предыдущие после превращения их в кислоту диаминопропионовую и кислоту диаминомасляную соответственно, как указано в [методе 11](#), описанном в разделе "Гидролиз белков".

В качестве внутреннего стандарта для этого метода не может быть использован норлейцин, так как он элюируется в области хроматограммы со скоплением пиков первичных аминокислот. В качестве внутреннего стандарта может быть использован нитротирозин, который элюируется в свободной от пиков области хроматограммы.

Предел обнаружения ДАБС-аминокислот обычно составляет 1 пмоль. Предел определения ДАБС-аминокислот - 2 - 5 пмоль. Для получения удовлетворительных данных рекомендуется для одного анализа использовать 10 - 30 нг ДАБС-производных белкового гидролизата.

МЕТОД 7. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С 9-ФТОРЕНИЛМЕТИЛХЛОРФОРМИАТОМ

Предколоночная дериватизация аминокислот с 9-фторенилметилхлорформиатом (ФМФ) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием.

ФМФ взаимодействует с первичными и вторичными аминокислотами с образованием производных с сильной флуоресценцией. Реакция протекает в мягких условиях в водном растворе в течение 30 с. Полученные производные стабильны, за исключением подверженных деструкции производных гистидина. Несмотря на то, что ФМФ сам по себе обладает флуоресценцией, избыток ФМФ и флуоресцирующие побочные продукты реакции могут быть удалены без потерь ФМФ-аминокислот.

ФМФ-аминокислоты могут быть разделены на колонке, заполненной силикагелем октадецилсилильным, методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Разделение проводят по программе градиентного элюирования с линейным изменением состава подвижной фазы от смеси ацетонитрил - метанол - ацетатный буферный раствор (10:40:50, об/об/об) до смеси ацетонитрил - ацетатный буферный раствор (50:50, об/об). В результате такого элюирования 20 производных аминокислот разделяются в течение 20 мин. Элюируемые из колонки производные аминокислот определяют при длине волны возбуждающего света 260 нм и длине волны излучаемого света 313 нм.

Предел обнаружения находится в нижнем фемтомолярном диапазоне. Линейность сигнала

для большинства аминокислот наблюдается в области 0,1 - 50 мкмоль.

МЕТОД 8. ПРЕДКОЛОНОЧНАЯ ДЕРИВАТИЗАЦИЯ С 7-ФТОР-4-НИТРОБЕНЗО-2-ОКСА-1,3-ДИАЗОЛОМ

Предколоночная дериватизация аминокислот с 7-фтор-4-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом (НБД) проводится перед разделением смеси аминокислот методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием.

НБД взаимодействует с первичными и вторичными аминокислотами с образованием производных с сильной флуоресценцией. Аминокислоты дериватируются с НБД при нагревании до 60 °С в течение 5 мин.

НБД-производные аминокислот могут быть разделены на колонке, заполненной силикагелем октадецилсилильным, методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием программы градиентного элюирования и подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и водной буферной смеси. В результате такого элюирования 17 производных аминокислот разделяются в течение 35 мин. В качестве внутреннего стандарта может быть использована ϵ – аминокaproновая кислота, которая элюируется в свободной от пиков области хроматограммы. Элюируемые из колонки производные аминокислот определяют при длине волны возбуждающего света 480 нм и длине волны излучаемого света 530 нм.

Чувствительность этого метода почти такая же, как в предколоночной дериватизации с ОФА (метод 5), за исключением пролина, который не реагирует с ОФА (преимущественное отличие метода с НБД). Предел обнаружения для каждой аминокислоты составляет около 10 фмоль. Анализ проводят с использованием 1,5 мг белкового гидролизата в предколоночной реакционной смеси.

РАСЧЕТ И АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

При определении содержания аминокислот в белковом/пептидном гидролизате следует учитывать, что при кислотном гидролизе триптофан и цистеин разрушаются, серин и треонин разрушаются частично, в то время как связи по остаткам изолейцина и валина расщепляются не полностью. Метионин во время кислотного гидролиза может подвергаться окислению, в результате чего появляются свободные аминокислоты (например, глицин и серин), загрязняющие образец. Использование вакуума (менее 200 мкм ртутного столба, или 26,7 Па) или введение инертного газа (аргон) в пространство реакционного сосуда может уменьшить степень окислительной деструкции. Поэтому количественные результаты, полученные для цистеина, триптофана, треонина, изолейцина, валина, метионина, глицина и серина из белкового/пептидного гидролизата, могут быть непостоянными и служить основанием для дальнейшего исследования и анализа.

Мольный процент аминокислоты - это количество остатков определенной аминокислоты на 100 остатков в белке. Эта величина может быть полезной при оценке данных, полученных при аминокислотном анализе, если молекулярная масса исследуемого белка неизвестна. Информация также может быть использована для подтверждения подлинности белка/пептида или для других целей. Мольный процент каждой аминокислоты в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$\frac{100 \cdot r_U}{r}$$

где: r_U - сигнал пика аминокислоты в испытуемом образце, проинтегрированный в наномолях

r - сумма сигналов пиков всех аминокислот в испытуемом образце, проинтегрированных в наномолях.

Сравнение полученного в испытании мольного процента аминокислот с данными известных белков может помочь установить или подтвердить подлинность испытуемого образца белка.

Образцы неизвестного белка. Этот метод расчета может быть использован для оценки концентрации белка в образце неизвестного белка с использованием данных, полученных при аминокислотном анализе. Массу каждой высвобождаемой аминокислоты рассчитывают в микрограммах по формуле:

$$\frac{m \cdot M_r}{1000},$$

где: m - количество аминокислоты, определенное в испытании, в наномолях;

M_r - средняя молекулярная масса данной аминокислоты, скорректированная с учетом массы молекулы воды, удаленной при образовании пептидной связи.

Суммируя массы высвобожденных аминокислот, получают общую массу анализируемого белка после соответствующей коррекции с учетом частично или полностью разрушенных аминокислот. Если известна молекулярная масса неизвестного белка (например, определенная методом гель-электрофореза в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом или методом масс-спектрометрии), можно установить аминокислотный состав неизвестного белка. Число остатков каждой аминокислоты рассчитывают по формуле:

$$\left(\frac{m}{\frac{1000 \cdot M}{M_{rt}}} \right),$$

где: m - количество аминокислоты определенное в испытании, в наномолях

M - общая масса белка, в микрограммах

M_{rt} - молекулярная масса неизвестного белка.

Образцы известного белка. Этот метод расчета может быть использован для установления аминокислотного состава и концентрации белка в образце белка с известной молекулярной массой и аминокислотным составом с использованием данных, полученных при аминокислотном анализе. При анализе состава известного белка учитывают, что некоторые аминокислоты высвобождаются хорошо, в то время как открываемость других аминокислот может быть затруднена вследствие полного или частичного разрушения (например, триптофан, цистеин, треонин, серин, метионин), неполного расщепления связей (например, изолейцин и валин), контаминации свободными аминокислотами (например, глицин и серин).

Для определения количественного содержания белка используют аминокислоты, открываемость которых наилучшая. Хорошо открываемыми аминокислотами обычно являются: аспартат-аспарагин, глутамат-глутамин, аланин, лейцин, фенилаланин, лизин и аргинин. Этот перечень может изменяться на основании наработанного опыта по проведению анализа. Для определения количественного содержания белка по каждой хорошо открываемой аминокислоте количество каждой хорошо открываемой аминокислоты, в наномоль, делят на предполагаемое количество остатков этой аминокислоты в белке. Рассчитывают среднее значение содержания белка. Значения содержания белка, установленные по количеству каждой хорошо открываемой

аминокислоты, должны быть равномерно распределены относительно среднего значения. В тех случаях, когда значения содержания белка, определенные по этим аминокислотам, имеют неприемлемые отклонения (обычно более 5%) от средней величины, их отбрасывают. С учетом оставшихся значений пересчитывают среднее содержание белка в испытуемом образце. Для определения аминокислотного состава испытуемого образца содержание каждой аминокислоты делят на рассчитанное среднее значение содержания белка. Относительную ошибку определения аминокислотного состава рассчитывают в процентах по формуле:

$$\frac{100 \cdot m}{m_s} \cdot 100$$

где: m - экспериментально установленное количество аминокислот в наномоль на аминокислотный остаток;

m_s - известное значение остатков для этой аминокислоты.

Среднее значение относительной ошибки определения аминокислотного состава является средним значением абсолютных величин относительных ошибок определения каждой аминокислоты, обычно кроме расчета данных по триптофану и цистеину. Средняя величина относительной ошибки определения аминокислотного состава может дать важную информацию об устойчивости анализа во времени. Соответствие найденного аминокислотного состава образца белка и известного состава может служить подтверждением подлинности и чистоты белка в испытуемом образце.

201020041-2019

2.1.2.41. Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

ОБЩИЙ ПРИНЦИП

Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) представляет собой метод атомно-эмиссионной спектрометрии, в котором в качестве источника возбуждения атомов используется индуктивно-связанная плазма (ИСП).

Индуктивно связанная плазма представляет собой сильно ионизированный инертный газ (обычно аргон) с одинаковым числом электронов и ионов, поддерживаемых радиочастотным (РЧ) полем. Высокая температура, достигнутая в плазме, последовательно десольватирует, превращает в пар, возбуждает (детектирование методом атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС)) и ионизирует (детектирование методом масс-спектрометрии (МС)) атомы испытуемого образца. Пределы обнаружения обычно находятся в диапазоне от менее нанограмма (МС-ИСП) до менее микрограмма (АЭС-ИСП) на литр.

Плазма формируется тангенциальным потоком поддерживающего газа через "горелку", т.е. систему, состоящую из трех концентрических кварцевых трубок. Металлическая катушка (индуктор) окружает верхний конец горелки и подсоединена к радиочастотному (РЧ) генератору. На катушку подается мощность (обычно 700 - 1500 Вт) и образуется переменное магнитное поле с частотой, соответствующей частоте генератора (в большинстве случаев 27 МГц, 40 МГц). Плазма образуется, когда газ-носитель становится проводящим и возникают первичные электроны и ионы. В индуцированном магнитном поле заряженные частицы (ионы и электроны) движутся по замкнутой кольцевой траектории. Из-за наличия сопротивления движению происходит разогревание, в результате которого появляется дальнейшая ионизация. Процесс происходит почти мгновенно, и плазма развивается до своих полных размеров и мощности. Радиочастотная осцилляция мощности, подающаяся на катушку, вызывает образование около верха горелки радиочастотных электрического и магнитного полей. Когда искра (продуцируемая либо трубкой

Тесла, либо иным приспособлением) воздействует на газ-носитель, протекающий через горелку, из газа-носителя выбиваются некоторые электроны. Эти электроны подхватываются магнитным полем и ускоряются. Придание энергии электронам с помощью катушки называется индуктивным связыванием. Эти высокоэнергетические электроны сталкиваются с другими атомами газа-носителя, выбивая все больше электронов. Ионизация газа-носителя при столкновениях, происходящая в режиме цепной реакции, приводит к превращению газа в физическую плазму, состоящую из атомов газа-носителя, электронов и ионов газа-носителя. Плазма затем поддерживается между горелкой и катушкой постоянной подачей энергии с помощью процесса индуктивного связывания.

ИСП имеет вид интенсивной, очень яркой плазмы в виде факела. В основании плазма имеет тороидальную форму и этот участок называют зоной индукции (ЗИ), то есть областью, в которой индуктивная энергия передается от индуктора плазме. Образец вводится через ЗИ в центр плазмы.

ПРИБОР

Главными составляющими частями прибора являются:

- система ввода образца, состоящая из перистальтического насоса, подающего раствор с постоянной скоростью в распылитель;

- радиочастотный (РЧ) генератор;

- плазменная горелка;

- передающая оптика, фокусирующая изображение плазмы на входной щели спектрометра; радиальная проекция больше подходит для сложных матриц (щелочи, органические вещества), в то время как осевая проекция дает большую интенсивность и лучший предел определения в случае с простыми матрицами;

- дисперсионные устройства, состоящие из дифракционных решеток, призм, фильтров или интерферометров;

- детектор, превращающий энергию излучения в электрическую энергию;

- блок сбора данных.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Интерференцией называется явление, вызывающее несоответствие аналитического сигнала элемента в образце сигналу элемента в калибровочном растворе такой же концентрации. Хорошо известная химическая интерференция, которая встречается в пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии, обычно слабо проявляется в АЭС-ИСП. В редких случаях, когда имеет место интерференция, для ее устранения может потребоваться увеличение мощности радиочастот или уменьшение потока внутреннего газа-носителя. Интерференция в АЭС-ИСП может быть спектрального происхождения или может быть результатом высоких концентраций определенных элементов или компонентов матрицы. Физическая интерференция (возникающая из-за различий в вязкости и поверхностном натяжении раствора образца и калибровочного раствора) может быть уменьшена путем разведения, подбора матрицы, использования внутренних стандартов или использованием метода стандартных добавок.

Другим типом интерференции, иногда встречающимся в АЭС-ИСП, является так называемый "эффект легко ионизируемых элементов". Легко ионизируемыми элементами называются элементы, которые ионизируются значительно легче, например, щелочные и щелочноземельные металлы. В образцах, которые содержат высокие концентрации таких элементов (более 0,1%)

может происходить подавление либо увеличение эмиссии.

Спектральная интерференция. Она может происходить из-за присутствия других линий или сдвигов в интенсивности базовой линии. Эти линии могут соответствовать аргону (наблюдаются после 300 нм); ОН линии, появляющиеся из-за разложения воды (около 300 нм); NO линии, появляющиеся из-за взаимодействия азота из окружающей среды с плазмой (между 200 нм и 300 нм); могут присутствовать линии других элементов, особенно тех, которые находятся в высокой концентрации в образце. Интерференция распадается на четыре различные категории: простой сдвиг базовой линии; наклонный сдвиг базовой линии; прямое спектральное наложение; сложный сдвиг базовой линии.

Абсорбционная интерференция. Данный вид интерференции возникает тогда, когда часть сигнала аналита поглощается до достижения детектора. В частности, этот эффект обнаруживается, когда концентрация элемента с сильной эмиссией настолько высока, что атомы или ионы этого элемента с более низкой энергией абсорбируют значительное количество излучения, испускаемого соответствующими возбужденными атомами или ионами. Этот эффект, называемый самопоглощением, предопределяет верхнюю границу линейного участка рабочего диапазона для данной длины волны эмиссии.

Многокомпонентный спектральный подбор. Во избежание проблем со спектральной интерференцией обычно проводят определение с использованием нескольких эмиссионных линий. Для более точной коррекции спектральной интерференции получают информацию с использованием усовершенствованной системы детекторов при помощи многокомпонентного спектрального подбора. Этот способ учитывает не только интерференцию, но также фоновый вклад матрицы, создавая, таким образом, формулу поправки. Многокомпонентный спектральный подбор использует модель множественных линейных квадратов, основанную на анализе чистого элемента, матрицы и контрольного раствора, создавая математическую модель с учетом интерференции. Это позволяет определять эмиссию элемента в сложной матрице с более низкими пределами детектирования и более высокой точностью.

МЕТОДИКА

ПРИГОТОВЛЕНИЕ И ВВОД ОБРАЗЦА

Основной целью приготовления образца является обеспечение попадания концентрации элемента после использования разведения или концентрирования в рабочий диапазон прибора и получения раствора испытуемого образца, способного воспроизводимо распыляться.

Некоторые системы ввода образца устойчивы к действию высоких концентраций кислот, но использование серной и фосфорной кислот может способствовать фоновому излучению, наблюдаемому в спектрах ИСП. Более предпочтительным является использование азотной и хлороводородной кислот. Фтороводородную кислоту можно использовать при наличии устойчивых к ней (например, из перфторалкоксиполимера) систем ввода образца и горелок. При выборе метода ввода образца учитывают требования по чувствительности, стабильности, скорости, размеру образца, устойчивости к коррозии и устойчивости к закупорке. В большинстве случаев подходит использование распылителя с поперечным потоком вместе с распылительной камерой и горелкой. Перистальтические насосы, используемые в АЭС-ИСП, обычно подают стандартный и испытуемый растворы со скоростью 1 мл/мин или менее.

В случае использования органических растворителей следует учитывать необходимость введения кислорода для предупреждения образования органических слоев.

ВЫБОР УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА

При выборе условий проведения анализа следуют рекомендациям производителя прибора.

Анализ водных растворов и органических растворителей обычно происходит при различных условиях. Надлежащим образом должны быть выбраны следующие аналитические параметры:

- длины волн;
- скорости потоков газа-носителя (внешняя, промежуточная и внутренняя трубки горелки);
- мощность радиочастотного излучения;
- положение для наблюдения (радиальное или аксиальное);
- скорость насоса;
- условия для детектора (усиление/напряжение - для детектора с фотоумножающей трубкой, другие - для матричного детектора);
- время интегрирования (установленное время для измерения интенсивности эмиссии на каждой длине волны).

КОНТРОЛЬ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ПРИБОРА

Пригодность системы

Для подтверждения надлежащей работы АЭС-ИСП прибора с использованием многоэлементного раствора могут быть проведены следующие испытания:

- передача энергии (генератор, горелка, плазма); может быть использовано соотношение Mg II (280,270 нм)/Mg I (285,213 нм);
- подача образца, путем проверки эффективности и стабильности распылителя;
- разрешение (оптическая система), путем измерения ширины пика на половине высоты, например, для As (189,042 нм), Mn (257,610 нм), Cu (324,745 нм) или Ba (455,403 нм);
- аналитические характеристики, путем расчета пределов обнаружения выбранных элементов в данном диапазоне длин волн.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА

Через определенные временные интервалы верифицируют удовлетворительное исполнение метода, описанного в частной фармакопейной статье.

ЛИНЕЙНОСТЬ

Готовят и анализируют не менее четырех растворов сравнения, концентрация которых находится в пределах диапазона калибровки, и контрольный раствор. Проводят не менее пяти повторных определений.

Используя все полученные данные, рассчитывают калибровочную кривую методом регрессии наименьших квадратов. Строят кривую регрессии, отмечая средние значения, измеренные значения и доверительный интервал калибровочной кривой. Методика является пригодной при условии соблюдения следующих требований:

- коэффициент корреляции составляет не менее 0,99;
- на калибровочном графике погрешности каждого калибровочного уровня должны быть распределены случайным образом.

Рассчитывают среднее значение и относительное стандартное отклонение для наименьшего и наибольшего калибровочного уровня.

В случае если отношение рассчитанного стандартного отклонения наименьшего и наибольшего калибровочного уровня менее 0,5 или более 2,0, то более точная оценка калибровочного графика может быть получена с использованием взвешенной линейной регрессии. Линейная и квадратичная весовая функции применяются к полученным данным для нахождения наиболее подходящей для использования весовой функции. Если способы сравнения с калибровочной кривой выявляют отклонение от линейности, используют двумерную линейную регрессию.

ПРАВИЛЬНОСТЬ

Предпочтительно верифицировать правильность с использованием сертифицированных стандартных образцов. Если это невозможно, проверяют открываемость.

Открываемость. Для методик количественного определения открываемость должна быть от 90% до 110%. Испытание считается недействительным, если, например, при определении микроэлементов, открываемость выходит за пределы от 80% до 120% от теоретического значения. Открываемость может быть определена на подходящем растворе сравнения (матричном растворе), в который добавляют известное количество анализируемого элемента (в диапазоне концентраций, который соответствует испытываемым образцам).

СХОДИМОСТЬ

Сходимость должна быть не более 3% для количественного определения и не более 5% для испытания на содержание примесей.

ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Удостоверяются, что предел количественного определения (например, определенный с использованием приближения 10σ) ниже измеряемого значения.

201020042-2019

2.1.2.42. Температура плавления - инструментальный метод

В общей фармакопейной статье описано измерение температуры плавления капиллярным методом с использованием инструментального метода определения.

ПРИБОР

Существуют два способа автоматической регистрации:

- способ А: измерение пропускания света через капиллярную трубку, заполненную образцом;

- способ В: измерение отражения света от образца в капиллярной трубке.

В обоих способах капиллярную трубку помещают в полость металлического блока с электрическим нагревом и контролируют с помощью температурного датчика, размещенного в другой полости металлического блока. Нагревательный элемент в блоке способен поддерживать заданную температуру с точностью до $\pm 0,1$ °С, а также обеспечивать медленный и постоянный подъем температуры со скоростью нагрева 1 °С/мин после начального изотермического периода.

В способе А луч света проходит через горизонтальную полость в нагревательном блоке и пересекает капиллярную трубку. Датчик регистрирует луч в конце цилиндрического отверстия за капиллярной трубкой.

В способе В луч света освещает капиллярную трубку спереди, а датчик записывает отраженный сигнал.

Некоторые модели приборов позволяют проводить визуальное определение точки плавления.

Температуру, при которой сигнал датчика впервые меняет свое начальное значение, считают началом плавления, а температуру, при которой сигнал датчика достигает своего конечного значения - концом плавления, или температурой плавления.

Используют стеклянные капиллярные трубки открытые с одного конца, длиной около 100 мм, наружным диаметром 1,3 - 1,5 мм и внутренним диаметром 0,8 - 1,3 мм. Толщина стенки капиллярной трубки составляет 0,1 - 0,3 мм.

Некоторые модели приборов позволяют определять температуру плавления более чем на одной капиллярной трубке.

МЕТОДИКА

Испытуемый образец, предварительно обработанный согласно указаниям в частной фармакопейной статье, помещают в капиллярную трубку в количестве, достаточном для формирования плотного столбика высотой около 4 мм в каждой капиллярной трубке и выдерживают в течение определенного времени при температуре, указанной в частной фармакопейной статье.

Далее поступают в соответствии с инструкцией производителей приборов или следующим образом. Нагревают нагревательный блок до температуры примерно на 5 °С ниже ожидаемой температуры плавления. Помещают капиллярную трубку в нагревательный блок запаянным концом вниз. Включают температурную программу. Когда испытуемый образец начинает плавиться, изменяется его внешний вид в капиллярной трубке, в результате чего после изменения сигнала фотодатчика, обусловленного пропусканием света (рисунок 2.1.2.42.-1) или изменением отражения (рисунок 2.1.2.42.-2), автоматически будет записана температура нагревательного блока.

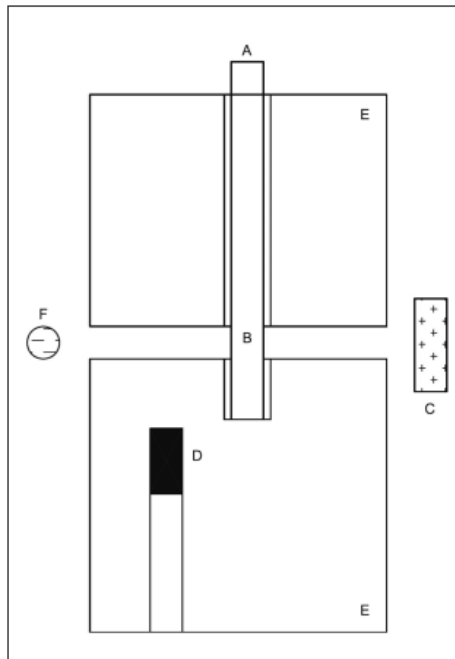


Рисунок 2.1.2.42.-1. - Способ А - пропускание. А. Стекло́нная капилля́рная трубка; В. Испытуе́мый образец; С. Фотодатчик; D. Температурный датчик; E. Нагревательный блок; F. Источник света.

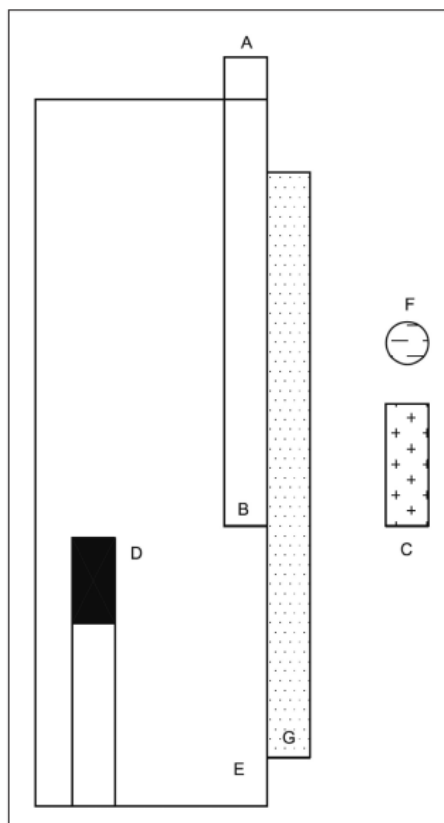


Рисунок 2.1.2.42.-2. - Способ В - отражение. А. Стекло́нная капилля́рная трубка; В. Испытуе́мый образец; С. Датчик изображения; D. Температурный датчик; E. Нагревательный блок; F. Источник света; G. Прозрачная пластинка.

Проводят испытание еще для двух других образцов и рассчитывают среднее значение по трем результатам.

КАЛИБРОВКА

Температурная шкала прибора периодически проверяется путем измерения температуры плавления сертифицированных стандартных образцов. Для этого используют капиллярные трубки таких же размеров, что и при измерении температуры плавления испытуемых образцов (см. "Прибор").

Готовят три капиллярные трубки для каждого из не менее двух сертифицированных стандартных образцов. Проводят испытание и рассчитывают среднее значение трех определений для каждого стандартного образца.

ПРИГОДНОСТЬ СИСТЕМЫ

В дополнение к калибровке перед измерениями проводят верификацию с использованием подходящего сертифицированного стандартного образца с температурой плавления, близкой к предполагаемому значению температуры плавления вещества.

Готовят три капиллярные трубки, проводят испытание и рассчитывают среднее значение трех определений.

Среднее значение должно находиться в пределах допустимых отклонений, указанных в сертификате, прилагаемом к сертифицированному стандартному образцу.

201020043-2019

2.1.2.43. Обнаружение и измерение радиоактивности

ВВЕДЕНИЕ

В контексте фармакопеи понятие "радиоактивность" применяется для описания явления радиоактивного распада и выражения физической величины данного явления. В частных фармакопейных статьях на радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) обнаружение и измерение радиоактивности проводят с различными целями: подтверждение характеристик, идентификация, определение радионуклидной и радиохимической чистоты, а также определение радиоактивности вещества (количественное определение).

Исходя из вышеуказанного, измерение может быть качественным, количественным или и тем и другим в зависимости от того, направлено оно на идентификацию радионуклида или определение его активности (скорости распада), или имеет одновременно обе цели.

В соответствии с радионуклидным составом радиоактивные источники могут испускать различные типы излучений, такие как альфа-частицы, электроны, позитроны, гамма- и рентгеновское излучение.

Каждый радионуклид испускает характерные излучения с определенными значениями энергий и относительных интенсивностей. Подобные излучения могут быть обнаружены без дальнейшего определения их характеристик в ионизационной камере в результате проявления ионизирующих свойств; при их обнаружении и анализе с использованием спектрометра получают спектр значений энергии. Детальный спектральный анализ обычно применяют для идентификации радионуклидов, присутствующих в образце. Спектрометрия может также применяться для количественного определения радиоактивности источников, состоящих из одного радионуклида или смеси радионуклидов, или присутствующих радионуклидов по отдельности.

Измерение радиоактивности обычно осуществляется путем подсчета числа обнаруженных явлений распада (эмиссий). При этом геометрия образца в процессе измерения радиоактивности

и время определения оказывают сильное влияние на результат. В общем случае геометрия измерения должна соответствовать геометрии при калибровке, а время определения должно быть достаточно длительным для получения статистически достоверных данных.

Измерение радиоактивности может быть осуществлено автономно (например, с использованием ионизационной камеры или спектрометра) или в комбинации с методом разделения (например, радиохроматография) для расчета относительных вкладов различных радиоактивных химических форм, присутствующих в смеси.

ИЗМЕРЕНИЕ РАДИОАКТИВНОСТИ

Если известна схема распада радионуклида, может проводиться прямое определение радиоактивности испытуемого образца в беккерелях (Бк), но на практике для получения точных результатов требуется внесение большого количества поправок. В связи с этим допускается возможность проводить измерение с помощью первичного стандартного источника или используя измерительные приборы, такие как ионизационная камера или спектрометр, калиброванные с использованием подходящих стандартов для конкретных радионуклидов.

Спектрометр используют при измерении радиоактивности радионуклидов в смеси, идентифицируя каждый радионуклид по его излучениям и характерным значениям энергий.

Все измерения радиоактивности должны корректироваться с учетом мертвого времени детектора, фонового излучения, связанного с окружающей средой и ложными сигналами, создаваемыми оборудованием.

Радиоактивность лекарственного препарата устанавливают на определенную дату. Если период полураспада радионуклида составляет менее 70 суток, также указывают время для конкретного временного (часового) пояса. Радиоактивность для других значений времени может быть рассчитана из экспоненциального уравнения распада или из таблиц.

Обычно правильное измерение радиоактивности требует учета некоторых или всех следующих позиций.

Потери на мертвое время. В связи с ограниченным временем разрешения (мертвое время) детектора и соединенного с ним электронного оборудования может быть необходимым внесение поправок на потери при совпадениях. Время разрешения счетчика представляет собой минимальный временной интервал, необходимый счетчику для разрешения двух отдельно регистрируемых импульсов. Эпизодические явления излучения в более короткие интервалы времени могут не обнаруживаться или обнаруживаться как отдельное явление с суммарной энергией. Эти потери иногда называются "потерями на мертвое время". Для подсчитывающей системы с фиксированным мертвым временем (после каждого счета истинную скорость счета, s^{-1} , рассчитывают по следующей формуле:

$$\frac{N_1}{1 - N_1 \cdot \tau}$$

где: N_1 - наблюдаемая скорость счета в секунду;

τ - мертвое время в секундах.

Некоторые приборы вносят данную поправку автоматически. Внесение поправок на потери, вызванные совпадениями, должно быть сделано перед поправками на фоновое излучение.

Поправки на распад, происходящий в процессе измерения. Если период времени для отдельного измерения (t_m) не настолько мал, что им можно пренебречь по сравнению с периодом

полураспада радионуклида $T_{1/2}$, необходимо учитывать распад, происходящий в процессе измерения. Например, 5% суммарных потерь при счете вследствие распада в течение периода измерения составляет 15% от периода полураспада радионуклида.

Показание прибора (скорость счета, ионизационный ток и т.д.), откорректированное с учетом фоновых сигналов и при необходимости потерь, вызванных электронными эффектами, на начало отдельного измерения рассчитывают по следующей формуле:

$$\frac{R(\lambda t_m)}{1 - (e^{-\lambda t_m})},$$

где: R - показание прибора перед внесением поправки на распад, но после поправки на фоновый сигнал и т.д.;

λ - константа распада радионуклида ($\ln 2/T_{1/2}$);

e - основание натурального логарифма;

t_m - продолжительность измерения.

Статистика измерения радиоактивности. Различия в результатах определений радиоактивности происходят, главным образом, из хаотичной природы ядерных превращений. С помощью счета при любом ограниченном периоде времени можно только оценить истинную скорость ядерных превращений. Для компенсации различий в числе превращений за период времени должно регистрироваться достаточное количество импульсов. В случае измерения радиоактивности стандартное отклонение зарегистрированных импульсов равно корню квадратному из числа этих импульсов. Таким образом, для получения относительного стандартного отклонения, не превышающего 1%, необходимо не менее 10 000 импульсов.

Линейность. Линейность измерительного прибора представляет собой диапазон значений радиоактивности конкретного радионуклида, в пределах которого его эффективность остается постоянной.

Линейный диапазон значений совокупного измерения радиоактивности может быть определен при повторном счете для радиоактивного образца в условиях фиксированной геометрии, так как радионуклид образца распадается, начиная с уровня значений активности, превышающего линейный диапазон. После внесения поправок на фоновый сигнал строят график зависимости натурального логарифма значений скорости счета от времени, прошедшего после первого измерения (рисунок 2.1.2.43.-1).

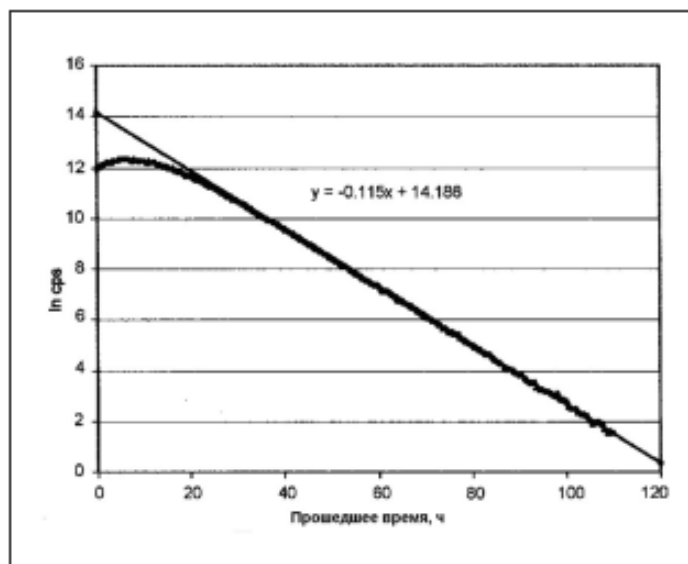


Рисунок 2.1.2.43.-1. - График зависимости измеренной и экстраполированной скорости счета (натуральный логарифм числа импульсов в секунду (ln cps)) при использовании источника, содержащего технеций-99м, от времени, начиная с уровня значений радиоактивности, превышающих линейный диапазон измерительного оборудования

Линейный регрессионный анализ центральной линейной части совокупности данных приводит к наклону кривой, который равен постоянной распада λ , имеющей характерное значение для каждого радионуклида:

$$\ln cps = -\lambda t + c$$

где: c - натуральный логарифм скорости счета при t = 0 совершенно линейного измерительного прибора.

Итоговое уравнение регрессии используют для расчета теоретической скорости счета при каждом значении времени, при котором были зарегистрированы текущие показания прибора. Линейный диапазон измерительного оборудования является превышенным в случае, если отклонение измеренной скорости счета от теоретической неприемлемо высокое.

С другой стороны, может быть произведен ряд разбавлений раствора радиоактивного вещества с известной радиоактивностью. Затем отмеряют равные объемы каждого разбавленного раствора и подвергают счету с использованием стандартизованных геометрии и комплектации счетчика. Отношение скорости счета для каждого образца (после поправки на фоновые сигналы и распад) к рассчитанной радиоактивности соответствующего образца в Бк представляет собой эффективность счета. Диапазон, в пределах которого это отношение имеет постоянное значение, является диапазоном измерительного оборудования, подходящим для данного радионуклида.

Предел обнаружения и предел количественного определения для оборудования и методик, используемых при измерении радиоактивности, должны устанавливаться перед их повседневным использованием.

Предел обнаружения. Предел обнаружения (ПО) отдельной методики представляет собой наименьшее содержание радиоактивности в образце, которое может быть обнаружено, но не обязательно определено количественно в виде точного значения. На практике для этого необходимо определить фоновый сигнал и его стандартное отклонение. ПО обычно принимается равным трехкратному стандартному отклонению фонового сигнала.

Предел количественного определения. Предел количественного определения (ПКО) отдельной методики представляет собой наименьшее содержание радиоактивности в образце, которое может быть определено количественно с соответствующей прецизионностью и правильностью. ПКО применяется, в частности, для определения примесей и/или продуктов деградации. На практике ПКО обычно принимается равным 10-кратному стандартному отклонению фонового сигнала.

ИЗМЕРЕНИЕ РАДИОАКТИВНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИОНИЗАЦИОННОЙ КАМЕРЫ

Прибор. В практической радиофармации для измерения радиоактивности чаще всего применяют ионизационные камеры (включая калибраторы дозы). Прибор в большинстве случаев может измерять радиоактивность от нескольких десятков кБк до сотен ГБк и обычно содержит плотно закрытую ионизационную камеру с колодцем и встроенное компьютерное оборудование для преобразования сигнала детектора в единицы радиоактивности.

Камеру заполняют газом, на который накладывают электрическое поле. После ионизации газа под действием излучения, испускаемого источником, результирующий ионизационный ток измеряют и соотносят с радиоактивностью в ионизационной камере. Прикладываемое напряжение, энергия, интенсивность излучения, природа и давление газа оказывают влияние на ионизационный ток. Установки прибора (фактор калибровки) могут быть отрегулированы для создания прямой зависимости между ионизацией в результате излучения конкретного радионуклида и значением радиоактивности, полученным для каждой геометрии измерения.

Ионизационная камера измеряет только результирующий ток, возникающий в итоге ионизации внутри камеры, и не может различать излучения различных радионуклидов.

Для точного измерения радиоактивности отдельного радионуклида в измерение должны быть внесены поправки на вклады в ионизационный ток примесей радионуклидов, присутствующих в лекарственном препарате. Измеряемые уровни активности зависят от насыщения, диапазона усилителя и конструкции камеры. Диапазон линейности ионизационной камеры устанавливают, как описано выше в [подразделе "Линейность"](#).

Ионизационная камера должна быть экранирована для минимизации фоновых сигналов до приемлемого уровня.

Метод. Образец размещают внутри колодца ионизационной камеры в заданном положении, используя держатель. После помещения образца в ионизационную камеру и достижения стабильного сигнала регистрируют значение активности. Для получения наиболее правильных результатов измерение активности образца и калибровочного источника должны быть проведены в абсолютно идентичной геометрии. При необходимости доводят объем лекарственного препарата, радиоактивность которого необходимо измерить, до объема калибровочного источника.

Калибровка. Ионизационную камеру калибруют с учетом формы, размеров, материала первичной упаковки, объема и состава раствора, положения внутри камеры измеряемого радионуклида. Значения пределов неопределенности при калибровке можно найти в государственных (национальных) или международных нормативных документах.

Ионизационную камеру калибруют не менее одного раза в год используя радионуклидные источники, соответствующие государственным (национальным) или международным стандартам, в первичной упаковке (флакон, шприц), подходящей по геометрии. Устанавливают и применяют дополнительные поправочные коэффициенты для учета различия в конфигурациях образцов измеряемых радионуклидов. Выполняют контроль линейности сигнала прибора в пределах всего диапазона значений энергии и активности, для измерения которых применяется данное оборудование.

Для подтверждения калиброванного состояния ионизационной камеры для каждой установки параметра и перед каждым применением (как минимум один раз в день применения) проводят проверку стабильности ионизационной камеры с использованием стандартных радионуклидных источников с длительным периодом полураспада.

В день применения ионизационной камеры для подтверждения калибровки должна выполняться проверка на соответствие источнику сравнения, например, цезию-137.

ИЗМЕРЕНИЕ РАДИОАКТИВНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТВЕРДОТЕЛЬНЫХ ДЕТЕКТОРОВ

К твердотельным детекторам относятся полимерные флуоресцентные и кристаллические сцинтилляторы, а также полупроводники. Кроме их использования в спектрометрии, как описано в разделе "Спектрометрия", твердотельные детекторы могут применяться для измерения радиоактивности. В частности, в связи с их высокой чувствительностью полимерные и кристаллические сцинтилляционные детекторы применяют при счете низких уровней радиоактивности. Потери на мертвое время должны быть тщательно изучены для всех типов детекторов. Полупроводниковые детекторы применяют при необходимости более точного измерения энергии излучения, например, в случае измерения радиоактивности смесей радионуклидов или если предполагаемые примесные радионуклиды имеют близкие значения энергии излучения.

Прибор. Прибор состоит из экранированного детектора, содержащего присоединенный к усилителю и электронно-вычислительным устройствам полимерный или кристаллический сцинтиллятор, соединенный с фотоумножителем, или полупроводник. Система может иметь регулируемое энергетическое окно для выбора, при необходимости, оператором требуемого для счета диапазона в спектре энергий. Измерительные приборы имеют различные параметры разрешения по энергии и эффективности обнаружения, зависящие от типа детектора, его объемных и геометрических характеристик. Чем меньше эффективность, тем больше необходимое время счета.

Измеряемые образцы должны быть помещены перед детектором или внутрь колодца детектора. Камеры измерения могут быть закрыты устройством для экранирования детектора, а введение образцов по отдельности может осуществляться с использованием крышки или других систем, позволяющих размещать образцы в определенном положении для обеспечения правильной геометрии измерения.

Сцинтилляционный детектор может применяться для измерения радиоактивности в динамическом режиме, например, в случае, когда элюат из жидкостного хроматографа направляется над детектором или через него, как описано в разделе, посвященном обнаружению и измерению радиоактивности в сочетании с методами разделения (определение радиохимической чистоты).

Метод. Необходимо удостовериться, что радиоактивность образца находится в диапазоне линейности оборудования. Измерение начинают после того, как все защитные экраны находятся на месте или крышка колодца возвращена в исходное положение и время счета выбрано таким образом, чтобы получить число импульсов, достаточное для проведения необходимой статистической обработки.

Калибровка. Калибровка детектора должна осуществляться измерением его эффективности с использованием радионуклидного источника, соответствующего государственным (национальным) или международным стандартам. При калибровке, исходя из эффективности, используют такие источники, как цезий-137, кобальт-60, барий-133 и другие, в соответствии с необходимым диапазоном значений энергии.

ИЗМЕРЕНИЕ РАДИОАКТИВНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЖИДКОСТНЫХ

СЦИНТИЛЛЯЦИОННЫХ ДЕТЕКТОРОВ

Жидкостной сцинтиллятор обычно используют для образцов, испускающих бета-частицы, но также и для образцов, испускающих альфа-частицы. Принципы обнаружения радиоактивности с использованием жидкостных сцинтилляционных детекторов описаны в [подразделе](#) "Бета-спектрометрия".

Калибровка. Для учета потери эффективности счета в связи с поглощением жидкостной сцинтилляционный счетчик может использовать внешний источник, обычно барий-133 или европий-152, который подносится близко к флакону с образцом для высвобождения электронов Комптона. Форму результирующего спектра анализируют автоматически для вычисления параметра, характеризующего поглощение. Затем этот параметр может иметь отношение к источникам измерения эффективности счета с известной активностью при определенном содержании поглотителя. Полученная кривая поглощения позволяет определить активность неизвестного образца при известных значениях скорости счета и параметра поглощения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРИОДА ПОЛУРАСПАДА

Период полураспада является характеристикой радионуклида, которая может применяться для его идентификации. Период полураспада рассчитывают путем измерения изменения радиоактивности испытуемого образца как функции времени. Измерения выполняют в диапазоне линейности калиброванного измерительного прибора.

Прибор. Период полураспада может измеряться с использованием любого типа детектора для количественного определения радиоактивности при условии, что он используется в пределах диапазона линейности на протяжении всего диапазона значений радиоактивности, характерного для данного измерения, а геометрия не изменяется в процессе измерения.

Для лекарственных препаратов, содержащих радионуклид с коротким периодом полураспада, определение приблизительного значения периода полураспада, если это указано в частной фармакопейной статье, является частью идентификации (установление подлинности по радионуклиду).

Метод

Период полураспада. Испытуемый лекарственный препарат используют в том виде, в котором он представлен, или разбавляют, или высушивают в капсуле после соответствующего разбавления. Радиоактивный образец готовят таким образом, чтобы избежать потери вещества при работе с ним. Если радиоактивный образец представляет собой жидкость (раствор), его хранят в закрытой колбе или плотно закрытой пробирке. Если образец представляет собой остаток после высушивания в капсуле, его помещают в упаковку, состоящую из слоя клейкой ацетилцеллюлозы или каких-либо других материалов.

Радиоактивность образца должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить проведение измерений в течение 3 периодов полураспада, но для каждого измерения она должна находиться в пределах диапазона линейности оборудования. При необходимости проводят внесение поправок на потери на мертвое время.

Измерение одного и того же источника выполняют в идентичных условиях геометрии и с интервалами обычно не менее половины предполагаемого периода полураспада. Каждое значение вносят в таблицу напротив временного интервала, начиная с первоначального измерения. Во избежание влияния распада в процессе измерения время счета поддерживают одинаковым для всех измерений.

Строят график, откладывая на оси абсцисс значения времени, а на оси ординат - логарифм

соответствующих показаний прибора (например, скорость счета). Период полураспада рассчитывают, по наклону линейного участка кривой измеренных значений относительно значений времени, соответствующих каждому измерению.

Приблизительное значение периода полураспада. Для его определения выполняют не менее трех измерений в течение не менее $1/4$ предполагаемого периода полураспада.

Испытуемый образец и используемый измерительный прибор должны соответствовать изложенным выше требованиям. Обработку данных осуществляют описанным выше способом.

СПЕКТРОМЕТРИЯ

Радионуклиды могут быть идентифицированы по их спектру излучений. Получение спектра каждого типа излучений (например, альфа-частицы, бета-частицы и электроны, гамма- и рентгеновское излучения) требует определенного оборудования. Для обеспечения надлежащей работы спектрометры должны быть откалиброваны. Описание различного измерительного оборудования и детальное изложение основных методик для надежного измерения приводятся в следующих разделах.

ГАММА-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Основные принципы. В гамма-спектрометрии с использованием сцинтилляционного детектора поглощение гамма- и рентгеновского излучения приводит к образованию света, который преобразуется с помощью фотоумножителя в электрический импульс. В гамма-спектрометрии с использованием полупроводникового детектора поглощение гамма- и рентгеновского излучения приводит к незамедлительному образованию электрического импульса.

В обоих случаях амплитуда импульса пропорциональна энергии поглощенного излучения. Наиболее распространенными детекторами для гамма- и рентгеновской спектрометрии являются сцинтилляционные счетчики на основе активированного таллием натрия йодида (NaI(Tl)) и полупроводниковые детекторы на основе высокочистого германия (HPGe).

Спектр гамма-излучения может быть образован при получении и анализе достаточного числа импульсов.

Прибор. Гамма-спектрометр обычно содержит экранированную измерительную камеру, в которую помещают образец, детектор, электрическую цепь и многоканальный анализатор.

Экранирование камеры должно уменьшать фоновый сигнал до уровня, позволяющего осуществлять регистрацию правильного спектра гамма-излучения.

Измерительная камера имеет подвижную крышку или выдвигной ящик, позволяющие разместить образец. Может применяться держатель образца для обеспечения воспроизводимости геометрии между измерениями.

Продолжительность измерения зависит от радиоактивности конкретного радионуклида, и для достижения необходимой статистики счета может потребоваться длительный период получения результата. Должны быть тщательно рассмотрены потери на мертвое время для данного типа детектора.

Чувствительность детектора на основе NaI(Tl) выше, чем у германиевого детектора того же размера. Обычно пики на спектре значений энергии идентифицируют с неопределенностью в зависимости от значений ширины пика на половине его высоты. Разрешение по энергии сцинтилляционного твердотельного детектора намного хуже, чем для полупроводникового детектора и, следовательно, пики, полученные при использовании полупроводникового

детектора, намного уже, чем в случае применения сцинтилляционного детектора. На рисунке 2.1.2.43.-2 показано сравнение спектров, полученных с использованием одного и того же источника с двумя типами детекторов.

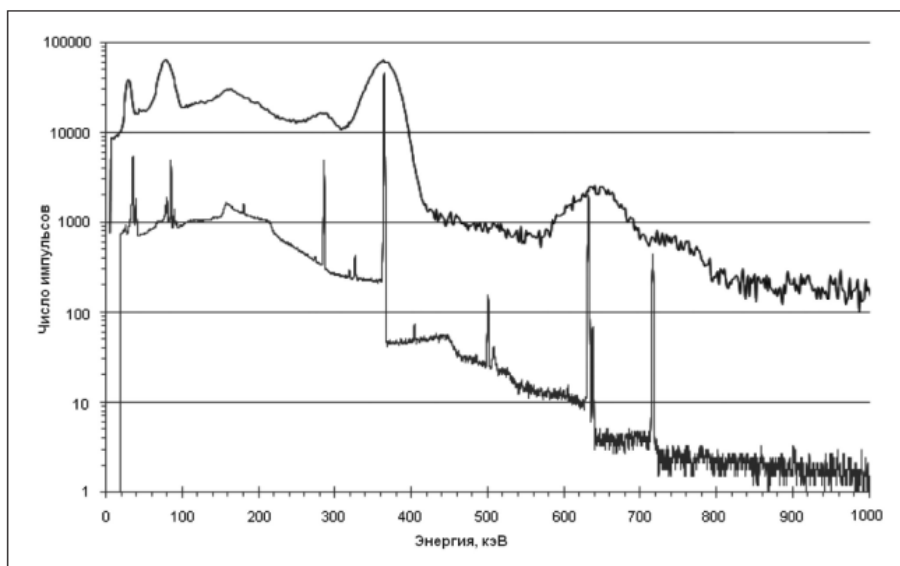


Рисунок 2.1.2.43.-2. - Сравнительные амплитудные спектры импульсов, полученные с использованием сцинтиллятора на основе натрия йодида, активированного таллием (верхняя кривая), и полупроводникового детектора на основе высокочистого германия (нижняя кривая). В качестве источника использовано гамма- и рентгеновское излучение, полученное в результате распада йода-131

Различные характеристики детекторов на основе NaI(Tl) и HPGe могут ограничивать их применение в некоторых спектрометрических анализах.

Для идентификации радионуклида(ов) в РФЛП и определения радионуклидной чистоты оценка риска процесса производства радионуклида должна включать в себя оценку возможного присутствия других радионуклидов со значениями энергии фотона в диапазоне (+/- 10%), характерном также и для радионуклида(ов), присутствующего(их) в РФЛП.

В случае присутствия радионуклидных примесей, которые испускают гамма- или рентгеновское излучения с энергией в диапазоне значений, также характерном и для фотонов, испускаемых радионуклидом лекарственного препарата, для идентификации пика достаточной является измеренная энергия пика, находящаяся в пределах максимального интервала значений +/- 2 кэВ или +/- 2% (тот пик, который больше) по отношению к номинальной энергии пика (см. общую фармакопейную статью Физические характеристики радионуклидов, указанных в фармакопее).

В случае если не предполагается присутствие таких примесей, для идентификации пика приемлемым является максимальный интервал +/- 10 кэВ или +/- 6% (тот пик, который больше) по отношению к номинальной энергии пика.

Метод. Необходимо обеспечить, чтобы скорость счета образца находилась в пределах диапазона линейности оборудования. Для жидких образцов этого можно достичь с помощью соответствующего разбавления; для твердых образцов - изменением расстояния между источником и детектором или применением растворителя. Испытуемый лекарственный препарат в первичной упаковке вносят в камеру измерительного оборудования и снимают спектр.

Необходимо обеспечить, чтобы контейнер, применяемый для количественных измерений, был идентичен по форме, размерам, объему и материалу контейнеру с калибровочным

стандартом.

Необходимо обеспечить идентичность радионуклидного состава образца (по энергиям) в контейнере и его положения в измерительной камере контейнеру с калибровочным стандартом для количественного определения.

Идентификация радионуклида (Установление подлинности по радионуклиду). Калибруют спектрометр по энергии. Установление соответствия энергии пиков, обнаруженных для образца, значениям энергии, указанным в частной фармакопейной статье, подтверждает подлинность радионуклида в испытании.

Радионуклидная чистота. Калибруют спектрометр по эффективности и энергии. Определяют ПКО и разрешение измерительного оборудования. Полученные значения должны соответствовать предельным содержаниям определяемых радионуклидов. Снимают спектр лекарственного препарата.

Идентифицируют радионуклиды, присутствующие в испытуемом лекарственном препарате, и определяют их радиоактивность, используя общую фармакопейную статью Физические характеристики радионуклидов, указанных в фармакопее. В связи с тем, что содержание радионуклидных примесей, выраженное в процентах от общей радиоактивности, может возрастать или уменьшаться со временем, измеренная активность каждой примеси должна пересчитываться на активность на начало и конец срока годности лекарственного препарата. Активности всех радионуклидных примесей необходимо суммировать (принимая во внимание предел количественного определения) для получения общей радиоактивности лекарственного препарата.

Образец размещают близко к детектору или внутри детектора с колодцем. Все результаты в пределах диапазона заданных значений энергии собирают и выводят на дисплей измерителя скорости в виде числа импульсов в секунду или накапливают в течение заданного периода времени. В случае достаточного различия значений энергии фотонов, испускаемых радионуклидом(ами), может использоваться детектор на основе натрия йодида при установлении его высокой чувствительности. Однако при необходимости установления различия излучений со сходными значениями энергии следует применять детектор на основе HPGe или другой полупроводниковый детектор.

Калибровка. Калибровка по энергии осуществляется с использованием пиков известных источников, соответствующих государственным (национальным) или международным стандартам, например, кобальта-57, цезия-137, кобальта-60 и других, имеющих необходимый диапазон энергий. Параллельно может быть проведена калибровка по эффективности с целью получения не только спектра значений энергии, но в дальнейшем также и значений активности образца и радионуклидных примесей. Калибровка по эффективности может выполняться с применением стандартного радионуклидного источника с соответствующим диапазоном спектра энергий.

Для получения кривой эффективности измерение сигнала детектора как функции энергии, должно проводиться в определенной геометрии образец/детектор. В связи с этим возможно проводить измерение с помощью стандартного эталонного источника. Стандартные эталонные источники могут быть неподходящими для радионуклидов с коротким периодом полураспада, например, некоторых излучателей позитронов. При измерении образец должен преимущественно находиться в первичной упаковке и занимать определенное положение по отношению к детектору. В этом случае геометрия образец/детектор определяется положением образца относительно детектора и характеристиками контейнера и образца, например, формой, объемом и плотностью. На рисунке 2.1.2.43.-3 показана типичная кривая эффективности для детектора на основе HPGe, полученная для контейнера цилиндрической формы, помещенного наверху детектора.

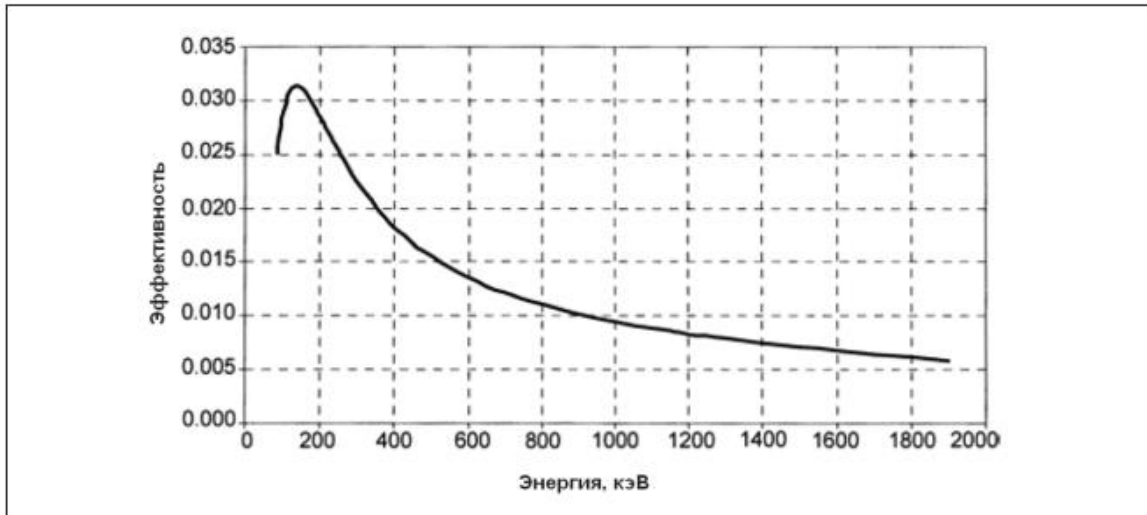


Рисунок 2.1.2.43.-3. - Типичная кривая эффективности для детектора на основе HPGe, полученная при применении специального контейнера, помещенного наверху детектора

БЕТА-СПЕКТРОМЕТРИЯ

В случае бета-излучателя необходимо, чтобы бета-спектрометр определял распределение испускаемых бета-частиц по энергиям. Он аналогичен гамма-спектрометру, но в нем часто используется жидкостной сцинтиллятор для преобразования энергии бета-частиц в свет, который можно обнаружить и затем проанализировать. Бета-спектрометрия заключается преимущественно в растворении или суспендировании образца в жидкой сцинтилляционной смеси в прозрачных или полупрозрачных (стеклянных или полимерных) емкостях и последующем счете электрических импульсов, образованных с помощью фотоумножителя из излучаемого света. Амплитуда импульса зависит от энергии поглощенного излучения. Спектр бета-частиц может быть получен при образовании достаточного числа импульсов. Жидкую сцинтилляционную смесь выбирают таким образом, чтобы минимизировать ошибки счета вследствие поглощения, хемилюминесценции, фосфоресценции и т.д. Счет совпадений при использовании двух или более фотоумножителей также используют для минимизации числа импульсов, к которым приводят фоновое излучение, электронные эффекты и т.д. Для выявления различия между эмиссиями альфа- и бета-частиц обычно дифференцируют импульсы по форме.

Идентификация радионуклида. Установление соответствия на спектре энергии средних и/или максимальных значений энергии, полученных для образца, значениям энергии, указанным в частной фармакопейной статье, подтверждает подлинность радионуклида в испытании.

Калибровка. Общепринятым методом калибровки по энергии является применение непоглощающего образца сравнения для определения максимального значения энергии бета-частиц, испускаемых определяемым радионуклидом.

АЛЬФА-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Для идентификации и количественного определения альфа-излучателей чаще всего применяют спектрометрию с использованием жидкостного сцинтилляционного детектора. Принцип изложен в предыдущем [разделе](#), посвященном бета-спектрометрии.

Для идентификации и определения радионуклидной чистоты альфа-излучателей может применяться спектрометрия с использованием полупроводникового детектора на кремниевых диодах. При использовании такого детектора поглощение альфа-частиц приводит к незамедлительному образованию электрического импульса. Движение электронно-дырочных

пар, образованных при воздействии излучения, индуцирует электрический заряд, который усиливают и измеряют.

Подготовка образца является исключительно важной. После химического отделения определяемого радионуклида образец наносится как электролитическое покрытие на диск из нержавеющей стали в виде очень тонкого слоя вещества для минимизации собственной абсорбции. Результативность всей процедуры может определяться экспериментально с добавлением известного количества индикатора, который должен учитывать эффективность разделения, эффективность нанесения электролитического покрытия и эффективность счета.

Для обоих типов детекторов амплитуда импульса зависит от энергии поглощенного излучения. Спектр альфа-частиц может быть получен при образовании достаточного количества импульсов.

Идентификация радионуклида. Установление соответствия энергии пиков, обнаруженных для образца, значениям энергии, указанным в частной фармакопейной статье, подтверждает подлинность радионуклида в испытании.

Калибровка. Альфа-спектрометр должен быть откалиброван по энергии и эффективности. Калибровка осуществляется с использованием пиков известных источников, имеющих необходимый диапазон значений энергии, таких как америций-241 и плутоний-242. Не все альфа-частицы, испускаемые источником, будут образовывать импульс в системе. Вероятность того, что испускаемые альфа-частицы будут взаимодействовать с материалом детектора и образовывать импульс, характеризует эффективность детектора, зависящую от геометрии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ

РФЛП может содержать радионуклид в различных химических формах, отличных от необходимой. Поэтому следует разделить различные вещества, содержащие радионуклид, и определить их относительную радиоактивность. Для этого приборы для обнаружения и измерения радиоактивности используют в сочетании с физико-химическими методами разделения. В принципе может быть использован любой метод разделения.

Частные фармакопейные статьи на РФЛП могут включать совместное применение метода измерения радиоактивности и методов хроматографии на бумаге (2.1.2.25), тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), газовой хроматографии (2.1.2.27), высокоэффективной жидкостной хроматографии (2.1.2.28), эксклюзионной хроматографии (2.1.2.29) или электрофореза (2.1.2.30).

Во всех случаях радиоактивность каждого анализируемого образца измеряют после разделения, проведенного указанным методом.

Измерение радиоактивности может выполняться с применением детекторов, смонтированных последовательно с другими детекторами в аналитических измерительных приборах, например, жидкостных хроматографах с осуществлением поточного ("in-line") обнаружения радиоактивности испытуемых образцов, или выполняться автономно ("off-line"), то есть после завершения аналитического разделения путем измерения радиоактивности фракций элюата, полученных после разделения с помощью жидкостной хроматографии или в виде распределения по радиоактивности на полосках (пластинах) в бумажной или тонкослойной хроматографии.

НЕПРЕРЫВНОЕ ("IN-LINE") ОБНАРУЖЕНИЕ И ИЗМЕРЕНИЕ РАДИОАКТИВНОСТИ В СОЧЕТАНИИ С ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИЕЙ

Прибор. Высокоэффективная жидкостная хроматография (2.1.2.28) может применяться для отделения основного радиоактивного вещества радиофармацевтического препарата от

радиохимических примесей или продуктов деградации. Непрерывное ("in-line") обнаружение обычно проводят с помощью проточного сцинтилляционного детектора, соединенного с измерителем скорости и регистрирующим устройством. Сцинтилляционный материал детектора выбирают, исходя из типа обнаруживаемого излучения, например, полимерный сцинтиллятор - для бета-частиц или сцинтилляционные кристаллы - для гамма- и рентгеновского излучений. Для обнаружения в потоке радионуклидов, испускающих бета-частицы, может также использоваться добавление жидкой сцинтилляционной смеси перед достижением элюатом детектора.

Одновременное использование детектора радиоактивного излучения и других детекторов (ультрафиолетового, рефрактометрического, кондуктометрического и т.д.), соединенных последовательно, может применяться для идентификации вещества, например, по времени удерживания известного стандарта, для определения количества вещества с использованием подходящего стандартного образца и для измерения радиоактивности данного вещества. При последовательном соединении разных детекторов необходимо откорректировать экспериментально полученные значения времени удерживания с учетом задержки во времени между детекторами.

В жидкостной хроматографии некоторые радиохимические примеси, например, коллоидные примеси, могут удерживаться в колонке. В подобных случаях необходим отдельный метод для определения содержания удержанных радиохимических примесей, а расчетная формула для общей радиохимической чистоты должна учитывать относительное содержание удержанных радиохимических примесей.

Для оценки подобного удерживания в процессе валидации методики можно определить выход радиоактивности элюата из колонки путем измерения общей радиоактивности, полученной с помощью хроматографического оборудования с колонкой и без нее.

Метод. Образец разбавляют при необходимости и затем вносят в колонку в указанном объеме и при указанных условиях. В данном случае важно подтвердить ПО, ПКО, а также линейность детектора в пределах всего диапазона измеряемых значений активности.

Проточный детектор. Часть трубки, через которую движется элюат, содержащий радиоактивные компоненты, помещается перед детектором или внутри него. Эффективность счета можно повысить, используя более длинную часть трубки (например, осуществляя многократные повороты перед детектором или внутри него); однако это будет уменьшать способность системы к разделению двух близко расположенных элюируемых пиков радиоактивности.

При указании в испытании на радиохимическую чистоту определения общего содержания радиохимических примесей или количественного определения отдельной примеси важно выбрать соответствующие пороговые значения и подходящие условия для интегрирования площадей пиков. В подобных испытаниях не учитываемый предел, то есть предел, при котором или ниже которого пик не учитывается, зависит от методики и относится к пределу количественного определения. Таким образом, пороговые значения в системе сбора данных соответствуют не менее чем половине не учитываемого предела.

Сигнал детекторов регистрируют как функцию времени.

Идентификация пиков по радиометрическому сигналу (радиохроматограмма) осуществляют на основании времени удерживания анализируемых образцов. Для этой цели может быть использован профиль, полученный с помощью других детекторов.

Количественное определение различных компонентов профилей хроматограммы и радиохроматограммы проводят, исходя из площадей пиков. Площади пиков обычно получают непосредственным интегрированием сигнала детектора с использованием коммерчески

доступного программного обеспечения.

АВТОНОМНОЕ ("OFF-LINE") ОБНАРУЖЕНИЕ И ИЗМЕРЕНИЕ РАДИОАКТИВНОСТИ

Высокоэффективная жидкостная хроматография (2.1.2.28). При условии воспроизводимой последовательности времен удерживания различных радиохимических веществ применяется альтернативный метод количественного определения радиоактивности, заключающийся в сборе элюата в жидкостной хроматографии в виде выходящих во времени порций (фракций) для автономного (off-line) определения радиоактивности. Радиоактивность фракций, соответствующих пикам, может быть выражена в виде относительной части в процентах от общей радиоактивности всех фракций с учетом предела количественного определения.

Метод. Образец вносят в колонку в указанном объеме и при указанных условиях. Фракции собирают на конечной стадии хроматографирования.

Измеряют объем между детектором, используемым для идентификации времени удерживания пиков, и местом сбора фракций, а фактор удерживания рассчитывают на основании скорости потока элюата и используют для оценки времени элюирования для каждого пика в месте сбора. Фракции собирают с учетом фиксированного интервала времени или в момент выхода, определенный исходя из времени удерживания таким образом, чтобы любой из рассматриваемых пиков относился к одной или более фракциям.

Радиоактивность каждой фракции измеряют с использованием калиброванного средства измерения, например, калибратора доз или сцинтилляционного детектора, с учетом предела количественного определения и линейности.

Профиль элюирования получают в результате графической обработки данных таблицы, в которой количество импульсов, соответствующее одной фракции, вносится напротив времени элюирования или объема. Для определения радиохимической чистоты значения активности фракций, относящихся к одному и тому же пику, суммируют и рассчитывают относительное процентное содержание.

Тонкослойная хроматография (2.1.2.26) и хроматография на бумаге (2.1.2.25). При условии валидированности методик тонкослойной хроматографии или бумажной хроматографии для разделения компонентов радиоактивного препарата число и относительная интенсивность разделенных пятен могут обнаруживаться и измеряться с использованием детектора радиоактивности.

Расположение пятен (пиков) дает возможность провести химическую идентификацию при сравнении с растворами этих же химических веществ (нерадиоактивных), используя соответствующий метод детектирования.

Прибор

Сканирующее устройство. Прибор обычно содержит детектор радиоактивности, например, позиционно-чувствительный пропорциональный счетчик или коллимированный сцинтилляционный детектор, размещенный на фиксированном расстоянии от платформы, на которой располагается сканируемая хроматографическая пластина (полоска).

Радиоактивность образца, наносимого на хроматографическую полоску, должна быть такой, чтобы значение скорости счета находилось в диапазоне линейности измерительного оборудования, поэтому при необходимости образец может быть разбавлен. Сканируемая область размещается в соответствующем положении таким образом, чтобы необходимая полоса находилась на одной линии с траекторией сканирования детектора. Необходимо откорректировать время сканирования для обеспечения достаточного времени счета в течение

единичного анализа.

Детектор или платформа могут перемещаться в плоскости вдоль оси x или оси y таким образом, чтобы вся поверхность полностью была просканирована в течение одного анализа.

Детектор соединяется с соответствующим счетным устройством, чтобы можно было провести количественное измерение детектируемой радиоактивности и соотнести пространственно скорость счета со сканируемой поверхностью.

Протокол с результатами измерения радиоактивности по отношению к пройденному детектором расстоянию выводится автоматически, а профиль содержит пики с площадью, пропорциональной числу импульсов на единицу расстояния.

Счетчик радиоактивности. В случае если необходимо идентифицировать не более трех полностью разделенных радиохимических компонентов, пластина (полоска) может быть разрезана на равные участки, каждый из которых имеет размер, не превышающий половину длины пластины (полоски) в соответствии с различием факторов разделения (R_f) двух наиболее близко расположенных пятен. Каждый отдельный участок нумеруют от начального края и подвергают счету по отдельности. С другой стороны, для хорошо характеризующихся систем полоска может быть разрезана на две или более неравные части, размеры которых перед счетом, при необходимости, могут быть откорректированы. Для измерений могут быть использованы ионизационная камера или сцинтилляционный счетчик при условии их применения в пределах диапазона линейности измерительного оборудования и выше его ПКО.

Авторадиография. Авторадиография также может быть использована для получения изображения распределения радиоактивности на хроматографической полоске. В этом случае необходимо показать, что сигнал системы, применяемой для получения изображения, например, люминофорной системы формирования изображения или фотопленки, является линейным по отношению к радиоактивности, представленной на хроматограмме. В ином случае систему необходимо калибровать повторно или параллельно подвергнуть действию серии радиоактивных источников сравнения, полученной разбавлением калибровочного стандартного раствора в диапазоне предполагаемых значений радиоактивности компонентов, которые могут присутствовать на подложке.

Метод. Помещают необходимое количество образца на стартовую линию хроматографической полоски, высушивая, при необходимости, во избежание расплывания пятна. Хроматографирование осуществляют согласно указанному методу. Допускается использование носителя, если указано в частной фармакопейной статье.

В бумажной и тонкослойной хроматографии предпочтительно не разбавлять испытуемый лекарственный препарат, но важно избегать нанесения вещества с таким количеством радиоактивности, которое в процессе ее измерения обуславливает потери при счете в связи с совпадениями (потери на мертвое время).

После разделения полоску высушивают и определяют расположение радиоактивных участков путем измерения радиоактивности на протяжении всей хроматограммы, используя соответствующий коллимированный счетчик, с помощью авторадиографии или разрезанием полосок на части и измерением радиоактивности каждой части.

Суммарная радиоактивность может быть определена путем интегрирования с использованием автоматизированного измерительного прибора или счетчика с цифровой индикацией.

Из отношения площадей пиков получают отношение значений радиоактивности в процентах для соответствующих радиоактивных веществ.

Если полоски разрезаются на части, из отношения измеренных значений радиоактивности определяют отношение значений радиоактивности в процентах для соответствующих радиоактивных веществ.

Калибровка. Подтверждение пределов обнаружения и количественного определения, а также линейности детектора во всем диапазоне измеряемых значений активности и для всех положений на подложке хроматографической системы имеет важное значение. С этой целью применяют образцы со значениями активности от 0,1% до 100% от предполагаемого диапазона. Образцы готовят разбавлением и применяют их равные объемы, высушивая при необходимости. После получения профиля радиоактивности с использованием стандартного измерительного оборудования, площади пиков интегрируют для сравнения с рассчитанным количеством радиоактивности каждого пятна. Контролируют, чтобы чувствительность детектора на всей поверхности измерений была одинакова, так как она может отличаться в зависимости от положения детектора.

На разрешение пиков влияют размер пятна, общая радиоактивность радионуклида и технические возможности детектора. Это может быть проверено при нанесении пятен объемом 5 мкл, разделенных расстоянием, возрастающим от 4 мм до 20 мм, и с шагом 2 мм. Приблизительное разрешение системы обнаружения может определяться, исходя из профиля радиоактивности, как расстояние между двумя пятнами, где базовая линия является четко выделенной.

201020044-2022

2.1.2.44. Температура каплепадения

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура каплепадения представляет собой температуру, при которой в условиях, приведенных ниже, первая капля расплавленного испытуемого образца падает из чашки.

Определение температуры каплепадения проводят для образцов, не растирающихся в порошок и плавящихся ниже температуры кипения воды, таких, как жиры, воск, парафин, вазелин, смолы.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству применяют [метод 1](#). Замена [метода 1](#) на [метод 2](#) должна быть подтверждена данными по валидации.

МЕТОД 1

Прибор. Для проведения испытания используют прибор, представленный на [рисунке 2.1.2.44.-1](#). Прибор состоит из двух металлических гильз (А и Б), соединенных одна с другой посредством резьбы. Гильза А прикреплена к ртутному термометру. В нижней части гильзы Б с помощью двух уплотнителей Д свободно закреплена металлическая чашка Е. Точное положение чашки определяется фиксаторами Г длиной 2 мм, используемыми также для центровки термометра. Отверстие В в стенке гильзы Б предназначено для выравнивания давления. Отводящая поверхность чашки должна быть плоской, а края выходного отверстия - под прямым углом к поверхности. Нижняя часть ртутного термометра имеет форму и размер, как показано на [рисунке 2.1.2.44.-1](#); пределы измерения термометра от 0 °С до 110 °С, расстояние на шкале в 1 мм соответствует разности температур в 1 °С. Шарик термометра имеет диаметр (3,5 +/- 0,2) мм и высоту (6,0 +/- 0,3) мм.

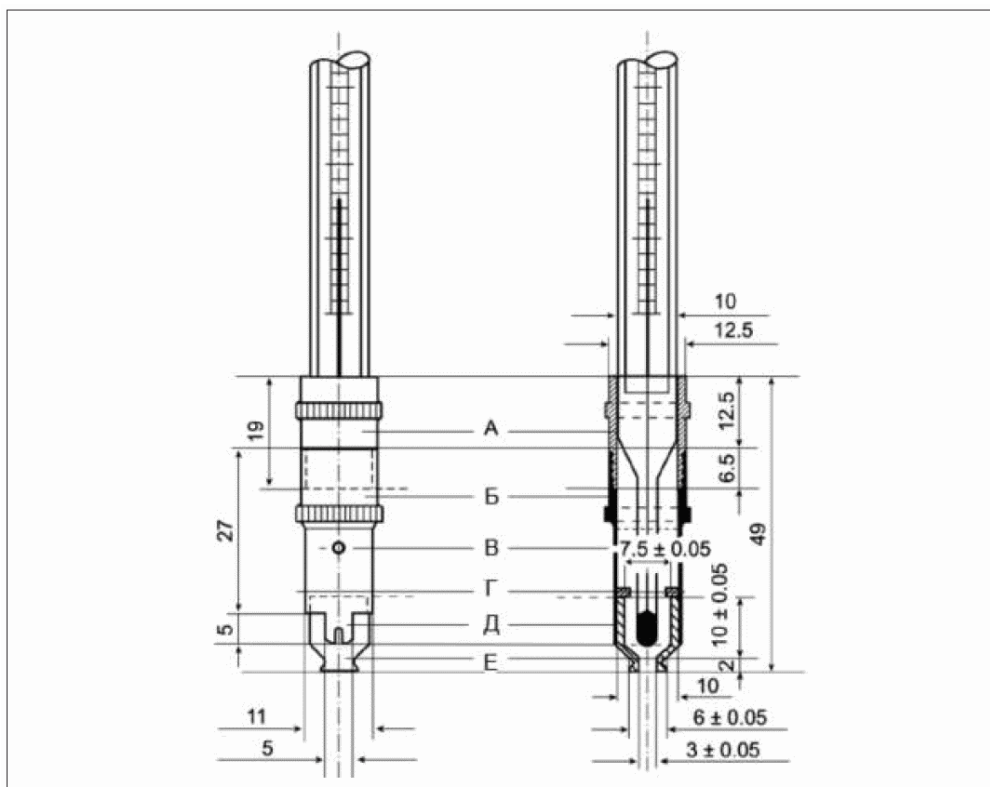


Рисунок 2.1.2.44.-1. - Прибор для определения температуры каплепадения. Размеры в миллиметрах. А - верхняя металлическая гильза; Б - нижняя металлическая гильза; В - отверстие для уравновешивания давления; Г - фиксаторы; Д - уплотнители; Е - металлическая чашка

Прибор устанавливают по оси пробирки длиной около 200 мм и наружным диаметром около 40 мм.

Прибор прикрепляют к пробирке с помощью пробки, в которую вставлен термометр и которая имеет боковую прорезь. Отверстие чашки должно находиться на расстоянии около 15 мм от дна пробирки. Все устройство погружают в стакан вместимостью около 1 л, заполненный водой. Дно пробирки должно находиться на расстоянии около 25 мм от дна стакана. Уровень воды должен достигать верхней части гильзы А. Для равномерного распределения температуры в стакане используют мешалку.

Методика. Испытуемый образец подготавливают в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству. Заполняют чашку до краев испытуемым образцом. Избыток образца удаляют с обеих сторон шпателем. После того, как гильзы А и Б соединены, проталкивают чашку внутрь на ее место в гильзе Б до упора. Удаляют шпателем образец, выдавленный термометром. Прибор помещают в водяную баню, как описано выше. Водяную баню нагревают до температуры примерно на 10 °С ниже предполагаемой температуры каплепадения и устанавливают скорость нагрева около 1 °С/мин. Отмечают температуру падения первой капли. Проводят не менее трех определений, каждый раз с новым образцом. Разность между показаниями не должна превышать 3 °С. За температуру каплепадения принимают среднее значение трех измерений.

МЕТОД 2 - АВТОМАТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Прибор. Для проведения испытания используют прибор, представленный на [рисунке 2.1.2.44.-2](#), который состоит из сборного картриджа, включающего держатель, в котором свободно фиксируется чашка с испытуемым образцом, и приемника с горизонтальным просветом, который фиксируется под чашкой. Данный картридж вставляют в блок нагревания. Блок

представляет собой металлический цилиндр с цилиндрической щелью вдоль его вертикальной оси, внутри которой помещают сборный картридж. Кроме того, имеется другая, более узкая цилиндрическая вертикальная щель, в которую устанавливают температурный датчик на уровне чашки для проб. Снаружи нагревательного блока располагается электрический нагревательный элемент. Под нагревательный блок устанавливают лампу таким образом, чтобы поток света проходил через просвет в приемник на установленный напротив фотодатчик. Блок нагревания с помощью нагревательного элемента способен поддерживать точно установленную температуру, а также нагреваться медленно с постоянной определенной скоростью после начального изотермического периода.

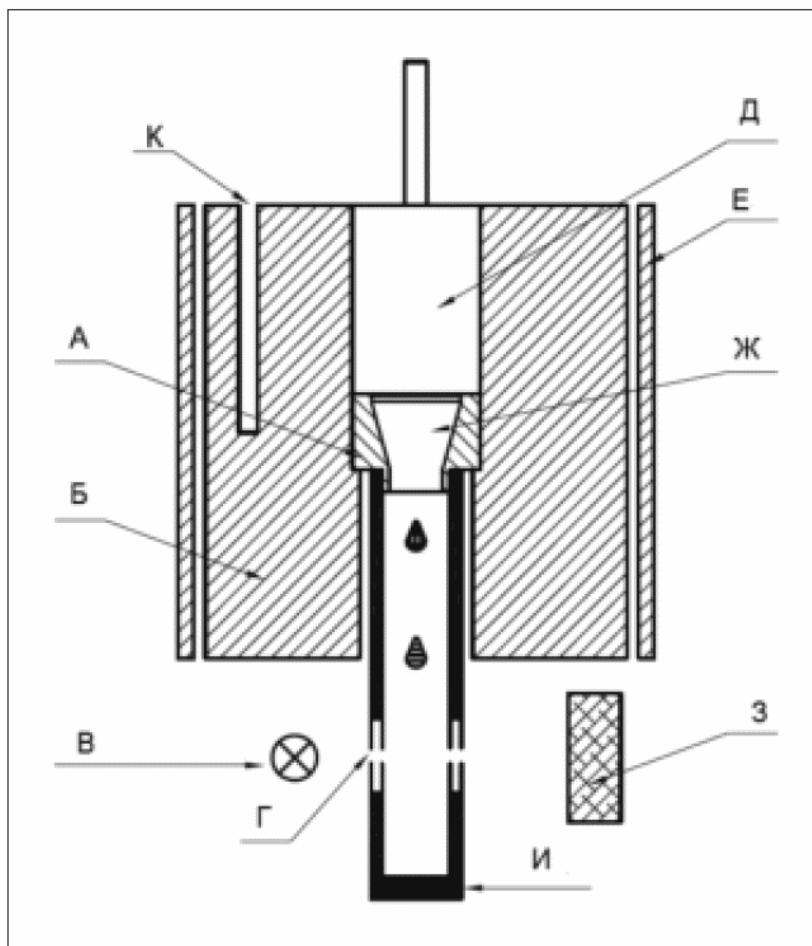


Рисунок 2.1.2.44.-2. - Пример прибора автоматического определения температуры каплепадения. А - держатель чашки; Б - блок нагревания; В - источник света; Г - щель; Д - сборный картридж; Е - нагревательный элемент; Ж - чашка с испытуемым образцом; З - фотодатчик; И - приемник; К - температурный датчик

Методика. Испытуемый образец готовят согласно указаниям частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству и проводят испытание как указано ниже или в соответствии с инструкциями производителя. Избыток образца удаляют с обеих сторон чашки шпателем. Чашку помещают в держатель и присоединяют рукав. Сборный картридж помещают в блок нагревания. На приборе выставляют первоначальные изотермические условия и скорость постепенного нагревания в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству. Включают программу температурного режима. Когда первая капля расплавленного образца упадет через щель на дно чашки, тем самым прерывая поток света, сигнал фотодатчика приведет к автоматической регистрации температуры блока нагревания.

Калибровка прибора. Прибор используют в соответствии с инструкциями производителя. В зависимости от использования прибора и испытуемых образцов, регулярно проводят предписанную калибровку и проверку эксплуатационных характеристик системы. Обычно используют сертифицированные стандартные образцы бензойной кислоты и бензофенона. Допускается применение других веществ при условии, что они не проявляют полиморфизм. Калибровку проводят в соответствии с инструкциями производителя или следующим образом. Для каждого из двух сертифицированных стандартных образцов готовят по три чашки и размещают их на чистой поверхности. В каждую чашку помещают небольшое количество сертифицированного стандартного образца и уплотняют стержнем (диаметр около 4,5 мм). Проверяют, чтобы отверстие было полностью заполнено. Наполняют чашку примерно наполовину и уплотняют образцы с помощью стержня (диаметр около 9 мм). Чашку наполняют и уплотняют, при необходимости добавляя образец, пока чашка не будет полностью заполнена.

Температурная программа для бензойной кислоты: начальная температура - 118,0 °С; скорость нагрева - 0,2 °С/мин; конечная температура - 126,0 °С. После установки чашки выдерживают в течение 30 с при температуре 118 °С до начала нагревания.

Температурная программа для бензофенона: начальная температура - 44,0 °С; скорость нагрева - 0,2 °С/мин; конечная температура - 56,0 °С. После установки чашки выдерживают в течение 30 с при температуре 44 °С до начала нагревания.

Проверяют три отдельных результата. Результаты испытания считают достоверными, если полученные значения находятся в пределах $\pm 0,3$ °С от среднего значения.

Исправленное среднее значение температуры (T_2) рассчитывают по формуле:

$$T_1 - F,$$

где: T_1 - средняя температура каплепадения по трем измерениям, в градусах Цельсия;

F - поправка на разницу температур образца и места измерения температуры в нагревательном блоке (ее значение изменяется в зависимости от конструкции прибора автоматического определения температуры каплепадения и представляется производителем).

Принимая в расчет температуру каплепадения (T_0) сертифицированного стандартного образца, точность температурной шкалы считается удовлетворительной, если $|T_2 - T_0|$ не превышает 0,3 °С.

201020045-2022

2.1.2.45. Спектрометрия ядерного магнитного резонанса

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Спектрометрия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) - аналитический метод, позволяющий исследовать химическую структуру органических молекул по интерпретации их спектров ЯМР по магнитным моментам изотопов ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N , ^{31}P . Спектры ЯМР могут быть использованы для качественных и количественных анализов.

В соответствующих экспериментальных условиях интегрированная интенсивность сигналов ЯМР прямо пропорциональна числу спинов ядер молекулярной группы, ответственной за сигнал. Эти интегралы могут использоваться для количественного анализа.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

При помещении группировки ядер с угловым моментом и магнитным моментом в

статическое магнитное поле (B_0) ядра занимают по отношению к оси магнитного поля определенные ориентации, разрешенные в квантовой механике. Эти уровни энергетически различны. Колебательное высокочастотное магнитное поле (B_1), перпендикулярное магнитному полю B_0 , вызывает переходы между этими уровнями с полным поглощением энергии. Согласно условию резонанса $\omega_0 = \gamma B_0$, (где γ - гиромагнитное отношение, ω_0 - ларморова частота), магнитное поле B_0 или частота ω_0 поля B_1 могут изменяться для получения спектра (метод непрерывной волны (МНВ)). В настоящее время излучение B_1 получают при помощи радиочастотного импульса (метод Фурье преобразования). Когерентное излучение, испускаемое при возвращении в исходное состояние, регистрируют в виде затухающей кривой, называемой спадом свободной индукции (ССИ). Последующее Фурье-преобразование дает спектр в области частоты, предоставляя информацию о молекулярной структуре. Дополнительные радиочастотные области применяются во время регистрации сигнала ССИ подавления скалярных взаимодействий (прямая связь) между ядрами (так называемое "распаривание"). Для качественного и количественного анализа жидких или твердых образцов можно применить одно- и многомерные методы.

Важную информацию о структуре вещества получают из следующих спектроскопических параметров, приведенных в таблице 2.1.2.45.-1.

Таблица 2.1.2.45.-1.

Резонансная частота	Определяется вид ядер
Количество резонансных сигналов (синглеты, мультиплеты)	Количество отдельных химических групп ядер
Химический сдвиг δ (ppm)	Определяется химическая природа и окружение структурных групп
Интенсивность резонансных сигналов	Относительное количество резонансных ядер в отдельной химической группе
Мультиплетность сопряженной структуры	Количество ядер, скалярно связанных с наблюдаемым ядром
Константа спин-спинового взаимодействия J (Гц)	Количество взаимодействующих ядер и геометрия связей

Корреляции различных спектральных параметров (например, химический сдвиг и константа спин-спинового взаимодействия, или химические сдвиги различных ядер в пределах одной молекулярной системы) могут быть получены гомо- и гетероядерными двумерными и более многомерными методами. Информацию о времени релаксации T_1 и T_2 , о ядерных эффектах Оверхаузера и кинетике процессов, зависящих от времени, также можно получить с помощью соответствующих экспериментов.

ПРИБОР

ЯМР-спектрометр с высокой разрешающей способностью состоит из следующих частей:

- магнит для создания постоянного магнитного поля;

- термостатируемый датчик с держателем образца, предназначенный для подачи высокочастотного импульса и определения излучения, испускаемого образцом;

- электронное устройство для создания мощных высокочастотных импульсов, регистрации и преобразования сигнала ССИ в цифровую форму; это устройство также поддерживает стабильность электроники прибора;

- устройства сбора и обработки данных (компьютер);

также включает:

- проточную кювету для проведения жидкостной хроматографии ЯМР или проточно-инъекционного анализа;

- систему для создания импульсного градиента магнитного поля ЯМР.

Сильное магнитное поле генерируется катушкой сверхпроводимости в сосуде Дьюара, заполненного жидким гелием. Датчик, как правило, содержит образец в пробирке с внешним диаметром 5 мм или в проточной кювете, и соединен радиочастотными кабелями с электронным блоком, настроенным на частоту ^1H -ядер и изотопов X-ядер. Необходимыми являются дополнительные устройства для настройки и регулировки электронных контуров; кроме того, часто используют термостатирование образцов.

Следует подтвердить надлежащее функционирование ЯМР-спектрометра. Для этого используют соответствующие испытания, включающие, как правило, измерение ширины спектральной линии на полувысоте определенных пиков при определенных условиях, отношение сигнал/шум (S/N) для стандартных смесей, интенсивность импульса (измеренная как 90° ширины импульса), и воспроизводимость импульса. Все изготовители приборов предоставляют спецификации и протоколы измерения указанных параметров для определенных комбинаций прибор/датчик, и необходимо проводить проверку соответствия этим спецификациям.

ЯМР С ФУРЬЕ-ПРЕОБРАЗОВАНИЕМ (ЯМР-ФП)

Как правило, в современных спектрометрах используется принцип Фурье-преобразования: после возбуждения образца высокочастотным импульсом соответствующей частоты (ν), амплитуды (B_1) и продолжительности (τ_p) и последующей короткой паузы (t_d) (время восстановления чувствительности приемника), усиленный аналоговый сигнал ССИ регистрируют в течение определенного времени (t_{ac}) и переводят в цифровую форму аналогово-цифровым преобразователем (АЦП), результаты сохраняют в памяти спектрометра. Выходной сигнал усиливается перед оцифровкой для максимального повышения чувствительности, не перегружая АЦП. При наблюдении за X-ядрами стандартный эксперимент включает, при необходимости, широкополосное ^1H распаривание (возбуждение) всех протонов. Для увеличения отношения сигнал/шум, многократные сигналы ССИ могут быть когерентно накоплены и суммированы. При Фурье-преобразовании данных этого временного интервала получают спектр области частот.

ПАРАМЕТРЫ

Следующие параметры влияют на результат эксперимента Фурье-преобразования, и должны контролироваться.

Ширина импульса (τ_p). Импульс возбуждения направлен вдоль оси x так называемой рамки вращения, его продолжительность (или "ширина") определяет угол поворота и, таким образом, интенсивность резонансного сигнала:

$$\theta = \gamma' \cdot B_1 \cdot \tau_p, (1)$$

где: τ_p - продолжительность ("ширина") импульса;

θ - угол поворота рамки вращения;

γ' - гиромагнитное отношение.

$$M_y = M_o \cdot \sin \theta, (2)$$

где: M - наблюдаемая намагниченность;

M_o - общая намагниченность;

θ - угол поворота рамки вращения.

Наблюдаемая намагниченность максимальна при $\theta = 90^\circ$. Продолжительность импульса должна быть короткой, чтобы гарантировать, что все сигналы возбуждения в спектральной ширине имеют одинаковую интенсивность. Намагниченность затухает вследствие процессов релаксации.

Длительность паузы (t_d). Пауза - время между окончанием подачи импульса и началом сбора данных, необходимое по техническим причинам, поскольку ее длительность может влиять на интенсивность сигнала и фазу пика. Быстро затухающие сигналы (дающие начало широким спектральным линиям) уменьшаются в интенсивности больше, чем медленно затухающие сигналы (которые дают начало узким спектральным линиям).

Время сбора данных (t_{ac}). Время сбора данных связано со спектральной шириной (то есть всей наблюдаемой областью) и количеством точек цифрового разрешения, собранных во время обнаружения сигнала.

$$t_{ac} = \frac{DP}{2SW}, (3)$$

где: SW - спектральная ширина;

DP - количество точек цифрового разрешения.

Максимальная интенсивность сигнала и отношение сигнала к шуму будут достигнуты, если время сбора данных приблизительно равняется $1,2 / (\pi v_{1/2})$, где $v_{1/2}$ - полная ширина на полувысоте, но для минимизации искажения сигнала эта величина должна быть более $5 / (\pi v_{1/2})$.

Время повторения (t_r). Спин-решеточная релаксация влияет на время, требуемое для спиновой системы, чтобы прийти в равновесие после импульса. Релаксация может быть уменьшена при помощи специальных реактивов. В количественном анализе используемое время повторения должно устанавливаться относительно спин-решеточной релаксации и угла поворота рамки вращения, во избежание эффектов насыщения.

Усиление приемника. Аналоговый сигнал, детектируемый датчиком, усиливают до оцифровки и хранения. Усиление сигнала должно быть отрегулировано либо автоматически, либо вручную, чтобы сигнал не перегружал АЦП, что может вызывать в свою очередь искажение сигнала, и позволит оцифровывать случайный шум, произведенный при исследовании (то есть быть отличным от нуля).

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ СБОРА И ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ АНАЛИЗЕ

Помимо параметров сбора данных, интенсивность сигнала зависит еще от нескольких параметров. После сбора достаточного количества циклов сканирования, сводный сигнал ССИ преобразовывается с помощью Фурье-преобразования. Для достоверного количественного определения должны быть оптимизированы следующие параметры.

Цифровое разрешение. Цифровое разрешение - частотное разделение между измеренными точками. Обработанный сигнал должен иметь не менее 5 измеренных точек выше полувысоты интегрируемых сигналов. Для улучшения цифрового разрешения перед преобразованием к концу экспериментальной ССИ могут быть прибавлены дополнительные точки нулевой интенсивности ("нулевое заполнение").

Отношение сигнал/шум. Это отношение между интенсивностью (высотой пика) определенного сигнала в ЯМР-спектре и случайных колебаний, которые обычно измеряются в области спектра, который не содержит сигналов от анализируемого вещества. Низкое значение отношения сигнал/шум ограничивает точность интегрирования пика и количественных определений. При отношении сигнал/шум равным или более 150:1 стандартное относительное отклонение при интегрировании пика может быть менее 1%. В программном обеспечении современных спектрометров имеются алгоритмы по определению отношения сигнал/шум соответствующих пиков. При анализе разбавленных растворов получить достаточно высокое отношение сигнал/шум довольно трудно, особенно при детектировании ядер, отличных от ^1H . Способы увеличения отношения сигнал/шум включают в себя:

- увеличение количества суммируемых измерений (n), поскольку отношение сигнал/шум увеличивается с увеличением \sqrt{n} ;

- использование экспоненциального умножения сигнала ССИ перед Фурье-преобразованием: экспоненциальный коэффициент умножения должен быть в зоне полной пиковой ширины на полувысоте;

- использование спектрометров с более высоким постоянным магнитным полем (B_0), так как отношение сигнал/шум пропорционально $B_0^{3/2}$;

- использование цифрового фильтра для уменьшения шума;

- использование датчиков, которые максимизируют фактор заполнения;

- использование криодатчиков, снижающих тепловые помехи.

Область интегрирования. Интенсивность ЯМР-сигналов получают интегрированием квази-аналогового сигнала или с помощью ступенчатого графика, или более точным интегрированием отдельных линий и цифровым представлением данных. При исследовании жидких образцов получают ЯМР-сигналы в виде линий лоренцевой формы. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству или когда происходит перекрытие пика, для испытуемого пика и пика сравнения должен использоваться одинаковый диапазон интегрирования, выраженный в виде кратного числа полной ширине на полувысоте пика.

Динамический диапазон. Динамический диапазон аналогово-цифрового преобразователя (АЦП) определяет минимальную линию интенсивности, которую можно наблюдать или количественно определить, при интегрировании двух сигналов с той же самой шириной спектральной линии. 16-битовый АЦП позволяет идентифицировать сигнал интенсивностью

0,003% относительно сильного сигнала, полностью заполняющего динамический диапазон АЦП.

ЯМР СПЕКТРОСКОПИЯ ОБРАЗЦОВ В РАСТВОРАХ

Большинство ЯМР исследований проводят на разбавленных растворах (приблизительно 1%) испытуемого образца в соответствующем растворителе, к которому может быть прибавлен в известной концентрации подходящий стандарт для калибровки химического сдвига.

Растворители. Растворитель должен растворять испытуемый образец без дальнейшего взаимодействия, если иное не указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Для минимизации интенсивных сигналов растворителей используют полностью дейтерированные растворители (дейтерия оксид R, дейтерированный хлороформ R, дейтерированный диметилсульфоксид R, дейтерированный ацетон R, дейтерированный метанол R и т.д.). Атомы растворителя дают сигналы, которые легко идентифицируются по их химическому сдвигу, и могут использоваться для калибровки оси химического сдвига (вторичный стандарт).

Сравнение. Спектральная характеристика, наиболее зависящая от химического окружения атома в молекуле, называется химическим сдвигом, обозначается буквой δ и измеряется в миллионных долях (ppm). Химический сдвиг резонансной частоты для ЯМР активного ядра X измеряется в миллионных долях (ppm), как разность между резонансной частотой этого ядра и резонансной частотой внутреннего стандарта сдвига, выраженная в герцах, деленная на основную рабочую частоту спектрометра, в мегагерцах, при данном постоянном магнитном поле:

$$\delta_{X, \text{образец}} = \frac{\nu_{X, \text{образец}} - \nu_{X, \text{сравнение}}}{\nu_{\text{прибор}}}, \quad (4)$$

где: $\delta_{X, \text{образец}}$ - химический сдвиг резонансной частоты для ЯМР активного ядра X, в ppm;

$\nu_{X, \text{образец}}$ - резонансная частота активного ядра X, в герцах;

$\nu_{X, \text{сравнение}}$ - резонансная частота внутреннего стандарта сдвига, в герцах;

$\nu_{\text{прибор}}$ - основная рабочая частота спектрометра, в мегагерцах.

Условно принято, что точный химический сдвиг устанавливается по ^1H резонансной частоте тетраметилсилана R (TMC), и обозначается как $\delta_{\text{TMC}} = 0 \text{ ppm}$. Установив шкалу сдвигов ^1H относительно TMC можно вычислить точную частоту любого другого X резонанса, и откалибровать масштаб его химического сдвига. Частоту (вторичного) стандартного образца при $\delta_X = 0 \text{ ppm}$ рассчитывают по ^1H частоте TMC и табличному значению отношения частоты, определенной для изотопа, к частоте ^1H в TMC:

$$\nu_{X, \text{сравнение}} = \nu_{\text{H, TMC}} \cdot \Xi_{X, \text{сравнение}}, \quad (5)$$

где: $\nu_{X, \text{сравнение}}$ - частота (вторичного) стандартного образца при $\delta_X = 0 \text{ ppm}$;

$\nu_{\text{H, TMC}}$ - ^1H частота тетраметилсилана;

$\Xi_{X, \text{сравнение}}$ - табличное значение отношения частоты, определенной для изотопа, к частоте ^1H в тетраметилсилане.

Стандартные образцы при $\delta_X = 0 \text{ ppm}$ и соответствующие значения $\Xi_{X, \text{сравнение}}$

приведены в таблице 2.1.2.45.-2.

Таблица 2.1.2.45.-2.

Ядра	Вода <1>	$\Xi_{X, \text{сравнение}}$	Другие растворители	$\Xi_{X, \text{сравнение}}$
^1H	DSS <2>	1,00000000	TMC	1,00000000
^{13}C	DSS <2>	0,25144953	TMC	0,25145020
^{15}N	NH_3	0,10132912	CH_3NO_2	0,10136767
^{19}F	CF_3COOH	не указан	CCl_3F	0,94094011
^{31}P	H_3PO_4 (85%)	0,40480742	$(\text{CH}_3\text{O})_3\text{PO}$	0,40480864

<1> Химический сдвиг зависит от значения pH.

<2> DSS - натрия 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфонат.

На практике химические сдвиги X сравнивают, непосредственно используя соответствующий стандарт. В ^1H и ^{13}C ЯМР главным образом используется внутренний стандарт, который при исследовании непосредственно прибавляют к испытуемому образцу. В ^{15}N , ^{19}F и ^{31}P ЯМР часто используется внешний стандарт, когда образец и стандарт находятся в отдельных коаксиальных цилиндрических пробирках.

Стабилизация. Для предотвращения смещения спектра во времени выполняют процедуру стабилизации (дейтериевая стабилизация). Для этого, если иное не указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, используют сигнал ^2H (дейтерия), вызываемый дейтерированными растворителями.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ

Качественные ЯМР спектры используются как испытания на подлинность, при котором ^1H или ^{13}C спектр испытуемого образца сравниваются со спектром стандартного образца или, реже, с опубликованным стандартным спектром. Спектры стандартных и испытуемых образцов должны быть получены с использованием тех же самых методик и условий проведения испытания. Пики в этих 2 спектрах или характеристичных областях спектров должны совпадать по положению, интенсивности и мульти-плетности. В соответствующих случаях может быть проведено математическое сопоставление, например, вычисление коэффициента корреляции. При отсутствии стандартного образца используют рабочий стандартный образец, идентичность которого была подтверждена альтернативными методами, или путем подтверждения того, что ЯМР спектр полностью совпадает с заявленной структурой материала.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ

Интенсивность сигнала в испытании ЯМР как правило представляет собой интегрированную площадь под кривой измеренного сигнала. Высота сигнала может быть мерой интенсивности только при одинаковом значении полной ширины на полувысоте и одинаковой мульти-плетности двух сигналов. В условиях практически полной релаксации между регистрируемыми сигналами интенсивность сигнала является истинной мерой количества ядер, ответственных за соответствующий сигнал:

$$I_A = K_S \cdot N_A \quad I_A = K_S \cdot N_A, (6)$$

где: I_A - интенсивность сигнала;

N_A - количество ядер, ответственных за сигнал;

K_S - константа, включающая фундаментальные постоянные, свойства образца и параметры приемника; может не учитываться в случаях, когда интенсивности сигналов сопоставимы и можно получить прямую зависимость между количеством ядер в двух сравниваемых структурных группах А и В:

$$\frac{I_A}{I_B} = \frac{N_A}{N_B}, (7)$$

где: N_i - количества ядер, принадлежащих различным структурным группам одной молекулы.

Количества ядер, принадлежащих различным структурным группам одной молекулы, представляют собой небольшие целые числа. Измеренные значения округляют до целых чисел. Однако правильное функционирование блока сбора и обработки данных легко проверяется путем сравнения точной интенсивности в пределах спектра любого подходящего органического соединения известной структуры.

Помимо того, что интенсивность сигналов, полученных от каждого компонента в смеси, связана друг с другом небольшими целыми числами, относительные молярные количества этих компонентов могут быть измерены сравнением нормализованных интенсивностей резонансов различных компонентов. Молярное отношение двух компонентов смеси вычисляют с помощью следующего уравнения:

$$\frac{n_A}{n_B} = \frac{I_A}{I_B} \cdot \frac{N_B}{N_A}. (8)$$

Результаты определения являются достоверными только в случаях, когда структуры молекул, для которых определены I_A и I_B , известны (или, по крайней мере, известны значения N для контролируемых групп). Определения проводят, используя метод внутреннего стандарта или метод нормализации пиков.

Метод внутреннего стандарта. Массу образца А можно определить, если к раствору в качестве стандарта интенсивности прибавляют известную массу вещества В с известным его процентным содержанием. Уравнение (8) может быть преобразовано в уравнение (9):

$$m_A = \frac{I_A}{I_B} \cdot \frac{N_B}{N_A} \cdot \frac{M_A}{M_B} \cdot m_B \cdot \frac{P_B}{100}, (9)$$

где: M_i - молекулярные массы;

m_A - масса образца А;

m_B - известная масса образца В;

P_B - чистота образца В, выраженная в процентах.

Стандарт интенсивности должен быть тщательно выбран; он должен быть полностью

растворим в растворителе, используемом для образца, должен производить лишь небольшое количество сигналов, и у "контролируемой группы" должен быть сигнал в пустой спектральной области. Для этих целей рекомендуется выбирать соединение с высокой чистотой и с относительно высокой молекулярной массой.

Метод внутренней нормализации. Относительное содержание компонентов в смеси, степень замещения в структурно-измененном полимере или количество примеси можно определить путем сравнения относительных интенсивностей полученных резонансов.

Методика должна быть валидирована в отношении отсутствия наложения соответствующих сигналов. Когда в образце присутствуют вещества с не четко установленной структурой или молекулярной массой (например, эмульгатор), прибавление известного количества этого материала в пробирку для ЯМР позволяет построить калибровочную кривую.

МЕТОД

Подготовка образца. Испытуемый образец растворяют в растворителе, к которому может быть прибавлен соответствующий стандартный образец для калибровки химического сдвига, как указано в частной фармакопейной статье. Для количественного анализа растворы не должны содержать нерастворенных частиц. При некоторых количественных определениях может потребоваться прибавление внутреннего стандарта для сравнения интегрированных резонансов испытуемого и стандартного образцов. Соответствующие стандартные образцы и их концентрации указаны в частных фармакопейных статьях. В других количественных определениях результат получают путем сравнения относительной интенсивности двух или всех резонансов, полученных при исследовании образца. После помещения образца в пробирку и закупорки, образец вводят в магнит ЯМР установки, устанавливают параметры испытания и проводят измерения. Основные параметры испытания приводятся в частных фармакопейных статьях.

Процедура измерения. Уравновешивают образец в датчике и регулируют прибор для получения наиболее оптимальных условий резонанса и максимального отношения сигнал/шум путем подбора настройки датчика для данного объема образца для обеспечения максимальной однородности магнитного поля во всем объеме испытуемого образца (процедура "шиммирования"). Параметры настройки записывают или сохраняют в компьютере. Условия испытания могут включать выполнение многократных последовательных циклов "импульс - сбор данных - пауза", и отдельные ССИ сигналы суммируются в памяти компьютера, с усреднением уровня шума. Когда соответствующий уровень отношения сигнал/шум достигнут, ССИ сохраняют и спектр области частот получают путем Фурье-преобразования суммированных ССИ сигналов.

ЯМР СПЕКТРОМЕТРИЯ ОБРАЗЦОВ В ТВЕРДОМ СОСТОЯНИИ

Анализ образцов в твердом состоянии может быть выполнен с помощью специально оборудованных ЯМР спектрометров. Определенные технические процедуры обеспечивают выделение отдельных линий для определенных положений атомов, а также позволяют использовать ЯМР для оценки неорганических материалов.

Одна из таких процедур - быстрое вращение (4 - 30 кГц) порошкообразного образца в роторе (внешний диаметр около 4 мм) находящегося под углом 54,7° ("магический угол") к оси магнитного поля B_0 . Этот способ называется вращением под магическим углом. Второй эффективный способ - силовое распаривание, и третий способ - перенос поляризации от легковозбудимых ядер к менее поляризуемым ядрам, то есть кросс-поляризация. Комбинация таких процедур позволяет получить спектры с высоким разрешением, содержащие большое количество информации о химических и структурных характеристиках твердых стекловидных тел, веществ в аморфном состоянии, кристаллов керамической, полимерной или минеральной природы.

При использовании ЯМР спектроскопии для оценки образца в твердом состоянии, полное описание процедуры приводят в частной фармакопейной статье.

201020046-2022

2.1.2.46. Термический анализ

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данная общая фармакопейная статья распространяется на группу методов термического анализа (МТА), при помощи которых определяется зависимость различных физических свойств веществ от температуры. Обычно в большинстве используемых методов определяют изменение энергии или массы испытуемого образца.

Эти методы имеют различные применения:

- определение фазовых изменений;
- определение изменений в химическом составе;
- определение чистоты.

К МТА относят термогравиметрию (ТГ), термометрическое титрование (ТТ), дифференциальный термический анализ (ДТА), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), дериватографию (ДГ), термомикроскопию (ТМ).

МТА, как правило, не требуют больших количеств веществ, непродолжительны по времени испытания. В случае применения МТА, в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству следует указывать параметры, необходимые для корректного выполнения методики, например: скорость и температуру нагревания, инертный газ и скорость его потока.

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЯ

Термогравиметрия (ТГ) или термогравиметрический анализ (ТГА) представляет собой метод, при помощи которого регистрируют изменение массы испытуемого образца от программированного изменения температуры.

Прибор. Основными составляющими частями прибора являются: устройство для нагревания или охлаждения образца в соответствии с заданной температурной программой, камера для образца с контролируемой средой, электронные весы и устройства для регистрации.

Проверка температурной шкалы. Поверку температурного датчика, находящегося близко к образцу или контактирующего с ним, проводят, используя температуру фазового перехода второго рода (точка Кюри) ферромагнитного вещества (например, никеля). В случае прибора, позволяющего одновременно проводить ТГ/ТГА и ДТА или ДСК, могут быть использованы те же сертифицированные (аттестованные) стандартные образцы, что и для ДТА и ДСК, например, индий, олово и (или) цинк.

Калибровка электронных весов. Необходимое количество подходящего сертифицированного (аттестованного) стандартного вещества (например, СО ФЕАЭС кальция оксалата моногидрата) помещают в держатель и регистрируют его массу. Устанавливают скорость нагревания соответственно инструкции изготовителя (например, 5 °С/мин) и начинают повышение температуры. Термогравиметрическую кривую регистрируют в виде графика: величины температуры или времени указывают по оси абсцисс по возрастанию значений слева направо; показания массы - по оси ординат по возрастанию значений снизу вверх. При температуре около 250 °С повышение температуры останавливают. На графике измеряют расстояние между

начальным и конечным плато масса-температура или плато масса-время, что соответствует изменению массы образца. Полученную величину потери в массе аттестованного стандартного вещества сопоставляют с величиной, указанной на маркировке.

Методика. Для испытуемого образца проводят ту же процедуру в условиях, указанных в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Потерю в массе испытуемого образца определяют, измеряя расстояние между начальным и конечным плато на гравиметрической кривой, и выражают в процентах ($\Delta m / m$).

При регулярном использовании прибора периодически проводят калибровку и проверку температурной шкалы. В противном случае эти операции проводят перед каждым использованием.

Так как условия проведения испытания являются критическими, для каждого измерения отмечают следующие параметры: давление или скорость потока; состав газа, масса образца, скорость нагревания, диапазон температуры и предварительная обработка образца, включая любой изотермический период.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ

ДСК является методом, который используется для демонстрации энергетических явлений, происходящих при нагревании (или охлаждении) вещества (или смеси веществ) и для определения изменений в энтальпии и удельной теплоемкости, а также температур, при которых эти изменения происходят.

Данный метод используют для установления различий в количестве теплоты (относительно температуры), выделенной или поглощенной испытуемым образцом и с ячейкой сравнения в зависимости от температуры. Существует 2 типа приборов для ДСК: приборы, использующие компенсацию энергии для удерживания нулевой разницы температуры между испытуемым образцом и ячейкой сравнения; приборы, поддерживающие постоянную скорость нагревания и определяющие температурный дифференциал как разность в тепловом потоке между испытуемым образцом и ячейкой сравнения.

Прибор. Для ДСК с компенсацией энергии используют прибор, состоящий из печи, имеющей держатель образцов с испытуемой ячейкой и ячейкой сравнения. Прибор для ДСК с тепловым потоком состоит из печи, содержащей единственную ячейку с держателем образца для испытуемого тигля и тигля сравнения.

К прибору присоединяют: устройство для программирования температуры, температурный детектор (детекторы) и регистрирующую систему, подсоединенную к компьютеру. Измерения проводятся в контролируемой среде.

Калибровка прибора. Прибор калибруют на предмет изменения температуры и энтальпии с использованием сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов.

Калибровка температуры. Калибровка температуры может быть проведена с использованием сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов, имеющих характеристическое теплофизическое свойство, такое как температура плавления чистых металлов или органических веществ или температура фазового перехода кристаллических неорганических солей или оксидов. Обычно для калибровки используют значения температуры плавления индия, олова и (или) цинка.

Калибровка количества теплоты. Для точной оценки изменения количества теплоты (изменение энтальпии) испытуемого образца, вызванного определенным физическим изменением, происходящим при изменении температуры, необходимо проводить калибровку

прибора с использованием подходящих сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов. По аналогии с калибровкой температуры калибровка количества теплоты может быть выполнена с использованием сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов с известными установленными значениями изменения энтальпии, вызванного физическими изменениями, такими как плавление чистых металлов и (или) органических веществ или фазовый переход кристаллических неорганических солей. Обычно для калибровки используют значения теплоты плавления индия, олова и (или) цинка.

Проведение испытания. В подходящий тигель взвешивают испытуемый образец в количестве, указанном в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, и помещают в держатель образца. Пустой тигель помещают в держатель для тигля сравнения. Устанавливают температуру начала и конца испытания и скорость нагрева, указанные в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Начинают испытание и регистрируют кривую ДСК с указанием величины температуры или времени по оси абсцисс (по возрастанию значений слева направо) и изменения энергии по оси ординат (уточняют, процесс эндотермический или экзотермический).

Температура, при которой происходит явление (начальная температура), соответствует точке пересечения (А) продолжения базовой линии и касательной к точке наибольшего наклона (точке перегиба) кривой (см. рисунок 2.1.2.46.-1). Конечная температура теплового явления соответствует пику на кривой.

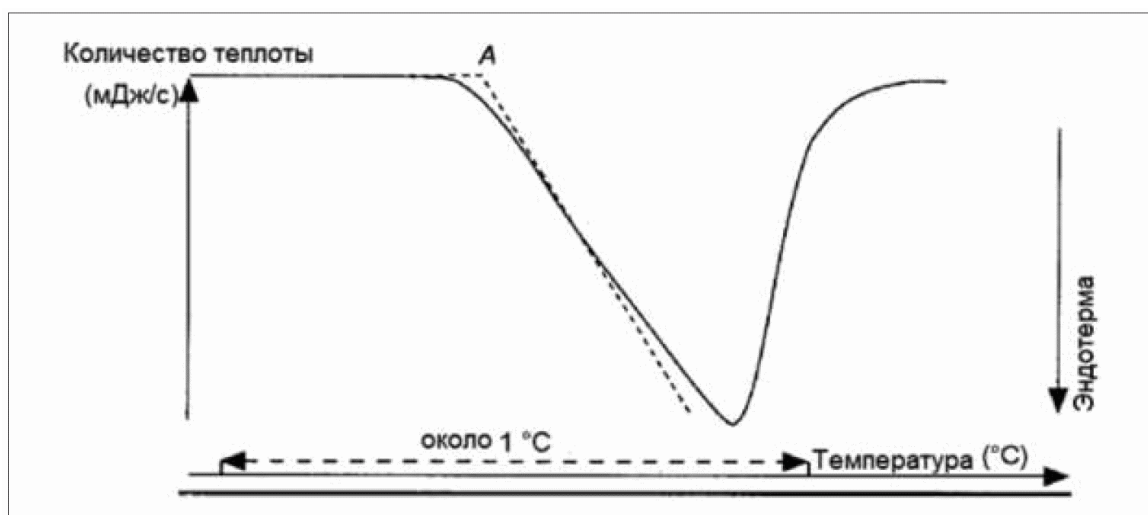


Рисунок 2.1.2.46.-1. - Термограмма

Значение энтальпии пропорционально значению площади под кривой, ограниченной базовой линией; коэффициент пропорциональности находят путем измерения теплоты плавления известного вещества (например, индия) при тех же условиях проведения испытания.

Каждая термограмма сопровождается следующими данными: условия испытания, запись последней калибровки, масса испытуемого образца, идентификация (включая тепловые изменения) образца, емкость (контейнер), среда (состав, скорость потока, давление), направление и скорость температурных изменений, чувствительность прибора и регистрирующего устройства.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Фазовые изменения. Определение температуры, изменения теплоемкости и энтальпии при фазовых изменениях, происходящих с веществом в зависимости от температуры. В таблице

2.1.2.46.-1 приведены возможные наблюдаемые переходы.

Таблица 2.1.2.46.-1.

Переход твердое вещество - твердое вещество:	аллотропия-полиморфизм десольватация аморфность - кристалличность
Переход твердое вещество - жидкость:	плавление стекло - переход
Переход твердое вещество - газ:	сублимация
Переход жидкость - твердое вещество:	замерзание перекристаллизация стекло - переход
Переход жидкость - газ:	испарение

Изменения химического состава. Измеряя теплоту и температуру реакции при данных условиях, определяют, например, кинетику разложения или десольватацию.

Использование для построения диаграмм фазового равновесия. Построение диаграмм фазового равновесия для твердых смесей. Создание фазовой диаграммы может быть важным этапом при предварительной разработке и оптимизации процесса лиофилизации.

Определение чистоты. Измерение теплоты плавления и температуры плавления с помощью ДСК делает возможным определение содержания примесей в веществе по одной диаграмме, с использованием нескольких миллиграмм образца, и без необходимости проведения повторных точных измерений истинной температуры.

Теоретически, плавление полностью чистого кристаллического вещества при постоянном давлении характеризуется теплотой плавления в бесконечно узком диапазоне, соответствующем температуре плавления. Расширение этого диапазона является чувствительным индикатором присутствия примесей. Таким образом, при испытании образцов одного и того же вещества с содержанием примесей, отличающимся на несколько десятых процента, получают визуально отличающиеся друг от друга термические диаграммы (см. рисунок 2.1.2.46.-2).

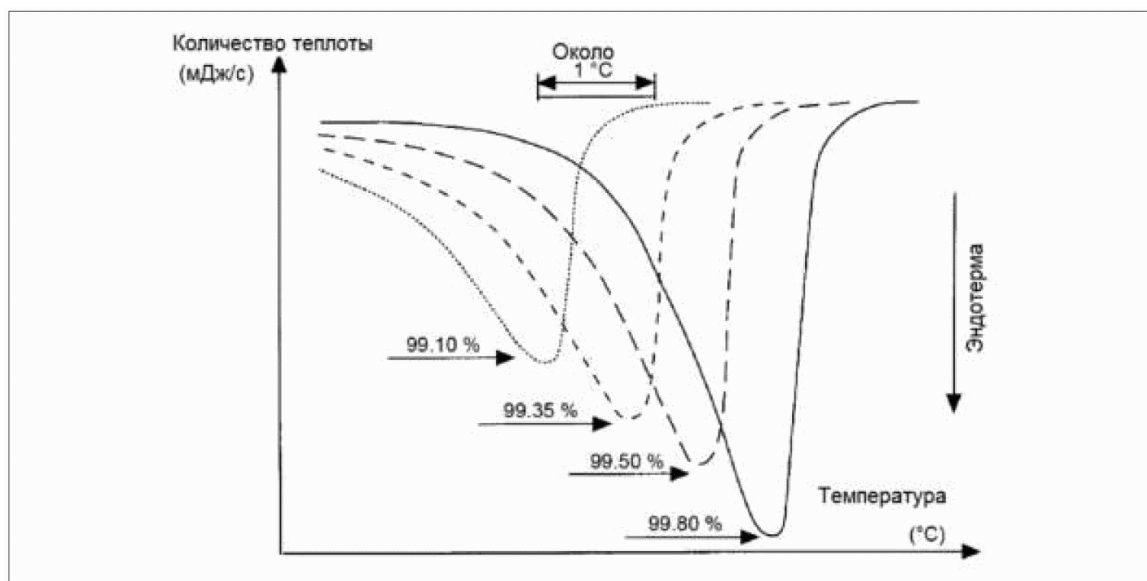


Рисунок 2.1.2.46.-2. - Термограмма вещества в зависимости от чистоты

Определение молярной чистоты с помощью ДСК основано на использовании математического приближения интегральной формы уравнения Вант-Гоффа применительно к концентрациям (не к активностям) в бинарной системе $\left[\ln(1 - x_2) = -x_2 \text{ и } T \cdot T_0 \approx T_0^2 \right]$. Для небольших содержаний примесей ($x_2 \ll 1$) и для значений температуры, близких к температуре плавления, уравнение может быть представлено, как приведено ниже, где температура образца и молярная доля примеси являются переменными:

$$T = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \cdot x_2, (1)$$

где: T - температура образца, в кельвинах

T_0 - температура плавления химически чистого вещества, в кельвинах;

R - газовая постоянная для идеальных газов, в джоуль · кельвин⁻¹ · моль⁻¹;

ΔH_f - молярная теплота плавления вещества, в джоуль · моль⁻¹

x_2 - молярная доля примеси, то есть число молекул примеси, разделенное на общее число молекул в жидкой фазе (или в расплавленной фазе) при температуре T (выраженной в кельвинах).

Таким образом, определение чистоты с помощью ДСК ограничено обнаружением примесей, образующих эвтектические смеси с основным веществом и присутствующих в испытуемом образце с молярной долей менее 2%.

Данный метод не применяют для:

- аморфных веществ;
- сольватов или полиморфных соединений, которые нестабильны в пределах, используемых при испытании температур;
- примесей, образующих твердые растворы с основным веществом;
- примесей, которые нерастворимы в жидкой фазе или в расплаве основного вещества.

Во время нагревания испытуемого образца примеси полностью плавятся при температуре эвтектической смеси. Выше этой температуры твердая фаза содержит только чистое вещество. Так как температура постепенно увеличивается от температуры эвтектической смеси до температуры плавления чистого вещества, молярная доля примеси в жидкой фазе постоянно падает по причине увеличения количества расплавленного чистого вещества. Для всех температур выше эвтектической точки:

$$x_2 = \frac{1}{F} \cdot x_2^*, (2)$$

где: F - расплавленная доля анализируемого образца;

x_2^* - молярная доля примеси в анализируемом образце.

Если образец расплавлен полностью, то $F = 1$ и $x_2 = x_2^*$.

При объединении [уравнений \(1\) и \(2\)](#) получается следующее выражение:

$$T = T_0 - \frac{RT_0^2}{\Delta H_f} \cdot \frac{1}{F} \cdot x_2^*.$$

Значение теплоты плавления получают путем интегрирования пика плавления.

Температура плавления чистого вещества экстраполируется из графика зависимости $1/F$ от температуры, выраженной в кельвинах. Наклон графика, при необходимости полученного после линеаризации, соответствующий $RT_0^2 \frac{x_2^*}{\Delta H_f}$, позволяет определить значение молярной доли примеси в анализируемом образце.

Молярная доля примеси в анализируемом образце, умноженная на 100, дает молярную долю всех эвтектических примесей в процентах.

201020047-2022

2.1.2.47. Потенциометрическое определение концентрации ионов с использованием ионоселективных электродов

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Теоретически электродный потенциал (E) ионоселективного электрода находится в линейной зависимости от логарифма активности данного иона, что выражается уравнением Нернста:

$$E = E_0 + 2,303 \frac{RT}{z_i F} \lg a_i,$$

где: E_0 - стандартный электродный потенциал используемого электрода;

R - универсальная газовая постоянная;

T - абсолютная температура;

F - число Фарадея;

z_i - величина заряда иона с обозначением его знака;

a_i - активность иона.

При постоянной ионной силе выполняется уравнение:

$$E = E_0 + \frac{k}{z_i} \lg f C_i,$$

где: C_i - молярная концентрация иона;

f - коэффициент активности ($a_i = f \cdot C_i$);

$$k = \frac{RT}{F}$$

Если: $E_0 + \frac{k}{z_i} \lg f = E_0'$ и $b = \frac{k}{z_i}$, где b - наклон калибровочной кривой электрода (наклон электродной функции), в таком случае выполняется уравнение:

$$E = E_0' + b \lg C_i,$$

и для $-\lg C_i = pC_i$: $E = E_0' - bpC_i$.

Потенциометрическое определение концентрации ионов проводят путем измерения разницы потенциалов между двумя подходящими электродами, погруженными в испытуемый раствор; индикаторный электрод является селективным по отношению к определяемому иону, другой является электродом сравнения.

Прибор. Используют вольтметр, позволяющий выполнять измерения с точностью 0,1 мВ, с входным сопротивлением в 100 раз превышающим сопротивление используемых электродов.

В качестве ионоселективных электродов используют преимущественно электроды с кристаллической или некристаллической мембраной или с твердой основой (например, стеклянные электроды), или электроды с заряженными (положительно или отрицательно) или с незаряженными подвижными носителями, или сенсibiliзированные электроды (ферментные электроды, газ-индикаторные электроды). Электродом сравнения обычно является хлорсеребряный электрод с подходящими соединяющими инертными жидкостями, исключаящими их перемешивание.

Методика. Измерения проводят при постоянной температуре с точностью +/- 0,5 °С, учитывая изменение наклона электродной функции электрода в зависимости от температуры (см. таблицу 2.1.2.47.-1).

Таблица 2.1.2.47.-1. - Значения k при различных температурах

Температура, °С	k
20	0,0582
25	0,0592
30	0,0602

Ионную силу и, если необходимо, рН испытуемого раствора корректируют буферными растворами, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству; для уравнивания электрод погружают в испытуемый раствор, который медленно перемешивают с постоянной скоростью, и регистрируют установившееся показание прибора.

Если электродная система используется часто, то регулярно проверяют воспроизводимость и стабильность сигнала, линейность калибровочной кривой или расчетного алгоритма в пределах концентраций испытуемого раствора, если нет, то проводят проверку перед каждой серией измерений.

Показания прибора считают линейными, если наклон калибровочной кривой приблизительно равен отношению:

$$\frac{k / z_i}{pC_i}$$

МЕТОД 1 (МЕТОД КАЛИБРОВОЧНОЙ КРИВОЙ)

Последовательно измеряют не менее трех раз потенциалы не менее трех растворов сравнения в диапазоне ожидаемой концентрации испытуемого раствора. Рассчитывают уравнение калибровочной кривой или строят график зависимости среднего значения потенциала от соответствующего ему значения концентрации определяемого иона, выраженного как $-lgC_i$ или pC_i .

Испытуемый раствор готовят в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству; три раза измеряют потенциал и рассчитывают концентрацию определяемого иона по среднему значению потенциала, используя калибровочную кривую.

МЕТОД 2 (МЕТОД МНОГОКРАТНЫХ СТАНДАРТНЫХ ДОБАВОК)

Испытуемый раствор готовят в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству. Измеряют при установившемся равновесии потенциал в объеме этого раствора с неизвестной концентрацией определяемого иона. К известному объему испытуемого раствора не менее трех раз последовательно прибавляют объем раствора сравнения, незначительный в сравнении с объемом испытуемого раствора (не более 0,01 от объема испытуемого раствора), с известной концентрацией, значения которой находятся в пределах линейной части калибровочной кривой. После каждого прибавления измеряют потенциал и рассчитывают разность потенциалов ΔE между измеряемым потенциалом и потенциалом при установившемся равновесии. Величина разности потенциалов связана с концентрацией определяемого иона уравнением:

$$\Delta E = b \lg \left(1 + \frac{C_S V_S}{C_T V_T} \right)$$

или

$$10^{\frac{\Delta E}{b}} = 1 + \frac{C_S V_S}{C_T V_T}$$

где: V_T - объем испытуемого раствора;

C_T - концентрация определяемого иона в испытуемом растворе;

V_S - объем прибавляемого раствора сравнения;

C_S - концентрация определяемого иона в растворе сравнения;

b - наклон электродной функции, установленный экспериментально при постоянной температуре путем измерения разности потенциалов, полученной при измерении двух растворов сравнения, концентрации которых отличаются в 10 раз и находятся в пределах линейной части калибровочной кривой.

Строят график зависимости $10^{\frac{\Delta E}{b}}$ (ось ординат) от объема прибавляемого раствора

сравнения (ось абсцисс) и экстраполируют полученную линию до пересечения с осью абсцисс. В точке пересечения концентрацию определяемого иона в испытуемом растворе рассчитывают по формуле:

$$C_T = \frac{C_S V_S}{V_T}.$$

МЕТОД 3 (МЕТОД ОДНОКРАТНОЙ СТАНДАРТНОЙ ДОБАВКИ)

К известному объему испытуемого раствора, приготовленного в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству, прибавляют объем раствора сравнения известной концентрации определяемого иона, находящейся в линейной части калибровочной кривой. Параллельно в тех же условиях готовят контрольный раствор. Потенциалы испытуемого раствора и контрольного раствора измеряют не менее трех раз до прибавления и после прибавления раствора сравнения. Рассчитывают концентрацию определяемого иона, используя уравнение и учитывая контрольный раствор:

$$C_T = \frac{C_S V_S}{10^{\frac{\Delta E}{b}} (V_T + V_S) - V_T},$$

где: V_T - объем испытуемого раствора или контрольного раствора;

C_T - концентрация определяемого иона в испытуемом растворе;

V_S - объем прибавляемого раствора сравнения;

C_S - концентрация определяемого иона в растворе сравнения;

ΔE - среднее значение разницы потенциалов, измеренных до и после прибавления объема V_S ;

b - наклон электродной функции, установленный экспериментально при постоянной температуре путем измерения разности потенциалов, полученный из двух растворов сравнения, концентрации которых отличаются в 10 раз и находятся в пределах линейной части калибровочной кривой.

201020048-2022

2.1.2.48. Рентгенофлуоресцентная спектрометрия

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Метод рентгенофлуоресцентной спектрометрии основан на измерении рентгеновского излучения, испускаемого атомами при их облучении внешним источником излучения, и используется для определения содержания химических элементов с атомными номерами от 4 до 92.

Измерение рентгеновского излучения проводят с помощью волнодисперсионных или энергодисперсионных рентгенофлуоресцентных спектрометров, различающихся способом детектирования.

В волнодисперсионных рентгенофлуоресцентных спектрометрах рентгеновское излучение, испускаемое образцом, направляется на кристалл, где происходит его преломление на угол, зависящий от энергии излучения. Интенсивность преломленного рентгеновского излучения

последовательно измеряется детектором.

В энергодисперсионных рентгенофлуоресцентных спектрометрах рентгеновское излучение образца направляется на твердотельный детектор, генерирующий электрические импульсы с амплитудой, пропорциональной энергии каждого детектируемого фотона рентгеновского излучения. Спектрометры такого типа позволяют получить спектр исследуемого образца, содержащий полную информацию о его составе.

Интенсивность флуоресценции элемента зависит от его концентрации в образце, а также от поглощения матрицей возбуждающего и испускаемого излучения. Если концентрация следовых количеств определяемого элемента входит в область линейности калибровочного графика, интенсивность измеренной при определенной длине волны флуоресценции элемента, находящегося в матрице определенного состава, прямо пропорциональна концентрации данного элемента и обратно пропорциональна массовому коэффициенту ослабления (поглощения) матрицы при этой длине волны, который может быть обусловлен присутствием и концентрацией других элементов в образце, составом матрицы образца и размером частиц материала.

Методика. Настройку и использование прибора проводят в соответствии с инструкциями производителя. Жидкие образцы измеряют непосредственно; твердые образцы могут быть измерены непосредственно, после предварительного прессования в таблетки (гранулы), иногда после смешивания с подходящим связывающим материалом либо сплавления. Необходимо, чтобы образец имел достаточную толщину для того, чтобы возможные небольшие отклонения в толщине не влияли на измеряемое рентгеновское излучение. Для повышения чувствительности при количественном определении легких элементов измерения могут проводиться в вакууме, в среде азота или гелия. Для калибровки прибора, проверки пригодности системы и контроля работоспособности используют подходящие сертифицированные стандартные образцы, при этом при анализе лекарственных средств предпочтительно использовать стандартные образцы с высоким содержанием углерода.

Проверка пригодности системы. Перед проведением испытания для подтверждения правильности работы системы проверяют ее пригодность. Проверка считается пройденной, если полученные результаты не отличаются от действительного значения более чем на 5% в случае количественного определения содержания компонентов лекарственных средств или вспомогательных веществ, и более чем на 20% в случае количественного определения содержания примесей элемента. Сравнение с результатами, полученными альтернативным методом, например, с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии, также может быть использовано для проверки пригодности системы, при этом в случае количественного определения критерий приемлемости может быть принят равным 10%.

Контроль работоспособности прибора. Для обеспечения достоверности результатов измерений необходимо гарантировать стабильную работу прибора в течение продолжительного периода времени. Выбор процедур, критериев приемлемости и временных интервалов для этого должен отталкиваться от типа используемого оборудования и его предполагаемого использования. Например, контроль можно осуществлять путем оценки х-оси (угол или энергия) и у-оси (интенсивность), а также разрешающей способности детектора (с требованиями, что значения разрешающей способности не должны отклоняться от значения, определенного при калибровке оборудования, более чем на 20% для количественного определения компонентов и более чем на 25% для подлинности и количественного определения примесей элементов).

Валидационные требования. В случае методик определения примесей руководствуются требованиями к валидации, представленными в общей фармакопейной [статье 2.1.4.23](#). Определение примесей элементов. В остальных случаях пользуются общей фармакопейной [статьей 2.3.14.0](#). Валидация аналитических методик.

Если при проведении испытания требуется проведение пробоподготовки, то введение

добавок в испытуемый образец осуществляют до начала ее первой стадии.

201020049-2022

2.1.2.49. Молекулярно-массовое распределение декстранов

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Определение проводят методом эксклюзионной хроматографии ([2.1.2.29](#)).

Испытуемый раствор. 0,200 г испытуемого образца растворяют в подвижной фазе и доводят тем же растворителем до объема 10 мл.

Маркерный раствор. 5 мг глюкозы Р и 2 мг СО ФЕАЭС декстрана V_0 растворяют в 1 мл подвижной фазы.

Калибровочные растворы. Навеску каждого из указанных стандартных образцов: 15 мг СО ФЕАЭС декстрана 4 для калибровки, 15 мг СО ФЕАЭС декстрана 10 для калибровки, 20 мг СО ФЕАЭС декстрана 40 для калибровки, 20 мг СО ФЕАЭС декстрана 70 для калибровки и 20 мг СО ФЕАЭС декстрана 250 для калибровки по отдельности растворяют в 1 мл подвижной фазы.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 20 мг СО ФЕАЭС декстрана 40 для проверки пригодности хроматографической системы (для анализа субстанции декстрана 40) или 20 мг СО ФЕАЭС декстрана 60/70 для проверки пригодности хроматографической системы (для анализа субстанций декстрана 60 и декстрана 70) растворяют в 1 мл подвижной фазы.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье допускается использовать следующие условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,3 м и внутренним диаметром 10 мм, заполненная агарозой поперечно-сшитой для хроматографии Р, или серия колонок длиной 0,3 м и внутренним диаметром 10 мм каждая, заполненных полиэфирным гидроксильным гелем для хроматографии Р;

- подвижная фаза: раствор 7 г натрия сульфата безводного Р и 1 г хлорбутанола Р в 1 л воды Р;

- скорость подвижной фазы: от 0,5 мл/мин до 1 мл/мин, поддерживаемая постоянно с точностью +/- 1% в час;

- детектор: дифференциальный рефрактометрический;

- петлевой дозатор: объем от 100 мкл до 200 мкл;

- температура системы: поддерживают постоянной с точностью +/- 0,1 °С.

КАЛИБРОВКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Хроматографируют несколько раз выбранный объем маркерного раствора. На хроматограмме должны присутствовать 2 пика: первый пик соответствует СО ФЕАЭС декстрана V_0 , второй пик - глюкозе Р. Исходя из объема элюирования декстрана V_0 , рассчитывают объем эксклюзии V_0 ; полный объем V_t рассчитывают по пику, соответствующему глюкозе.

Хроматографируют определенный объем каждого из калибровочных растворов. Для каждой полученной хроматограммы проводят базовую линию. Каждую хроматограмму делят вертикальными равноудаленными линиями на р секций (количеством не менее 60), что соответствует равным объемам элюирования. Для каждой секции i , соответствующей объему элюирования V_i , измеряют высоту (y_i) от базовой линии до линии хроматограммы и рассчитывают

коэффициент распределения (K_i) по формуле:

$$\frac{(V_i - V_0)}{(V_t - V_0)}, (1)$$

где: V_0 - объем эксклюзии, определенный по пику, соответствующему СО ФЕАЭС декстрана V_0 на хроматограмме маркерного раствора;

V_t - полный объем колонки, определенный по пику, соответствующему глюкозе на хроматограмме маркерного раствора;

V_i - объем элюирования для секции i , полученный для хроматограммы каждого из калибровочных растворов.

Калибровку проводят, используя один из следующих методов.

Калибровка путем построения калибровочного графика. По [уравнению \(1\)](#) для каждого из декстранов для калибровки рассчитывают коэффициент распределения K_{max} , соответствующий максимальной высоте линии хроматограммы. На полулогарифмической бумаге строят зависимость значений K_{max} (ось абсцисс) от молекулярной массы для максимальной высоты линии хроматограммы (M_{max}) каждого из декстранов для калибровки и глюкозы (ось ординат). Через все полученные точки проводят первую калибровочную линию, экстраполируя ее из точки K_{max} , полученной для СО ФЕАЭС декстрана 250 для калибровки, до более низких значений K , полученных для тех же стандартных растворов (см. рисунок 2.1.2.49.-1).

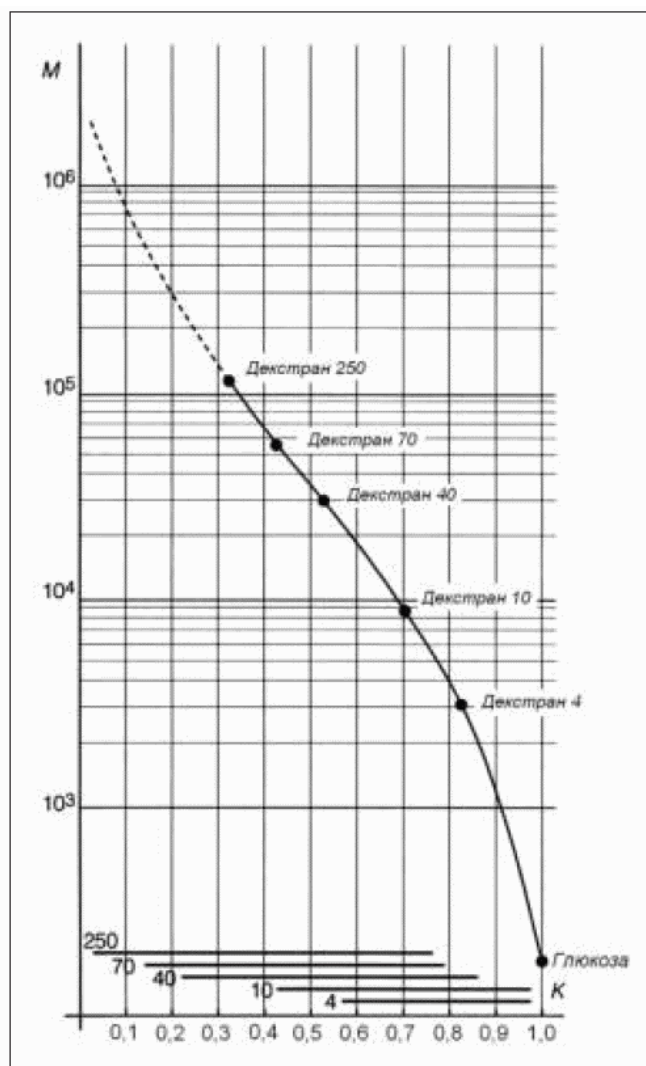


Рисунок 2.1.2.49.-1. - Пример калибровочного графика. Пунктиром обозначена часть калибровочного графика, полученная экстраполированием. Горизонтальными линиями в нижней части рисунка указаны ширина и положения хроматографических линий, полученных для каждого декстрана для калибровки

Используя полученный первый калибровочный график, находят для всех значений K_i для всех хроматограмм соответствующие значения молекулярных масс M_i , получая таким образом графическую зависимость для расчета молекулярно-массового распределения. Для каждого декстрана для калибровки рассчитывают среднюю молекулярную массу по [уравнению \(3\)](#), приведенному ниже. Калибровочный график может быть использован для расчетов, если рассчитанные значения для каждого из декстранов для калибровки не отличаются от указанных в сопроводительной документации значений больше чем на 5% и среднее отклонение для всех декстранов не превышает +/- 3%. Если данные условия не выполняются, калибровочный график смещают вдоль оси ординат и повторяют вышеописанные операции, пока рассчитанные и указанные в сопроводительной документации значения будут отличаться не более чем на 5%.

Калибровка при помощи расчетного метода. При помощи [уравнений \(2\) и \(3\)](#), приведенных ниже, и подходящего метода (возможно использование итеративного метода, такого как модифицированного Хартли метода Гаусса-Ньютона; также возможно построение кривой при помощи компьютерных программ, которые используют принцип нелинейного регрессионного анализа) рассчитывают значения коэффициентов b_1, b_2, b_3, b_4 и b_5 , которые должны составлять для глюкозы 180 ± 2 , а для декстранов для калибровки могут отличаться не более чем на 5% от соответствующих значений, указанных в сопроводительной документации.

$$M_i = b_5 + e^{(b_4 + b_1 K_i + b_2 K_i^2 + b_3 K_i^3)}, \quad (2)$$

$$\bar{M}_\omega = \frac{\sum_{i=1}^p (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^p y_i}, \quad (3)$$

где: p - число секций, на которые поделена хроматограмма;

y_i - высота хроматографической линии над базовой линией в i -той секции;

M_i - молекулярная масса для секции i .

ПРИГОДНОСТЬ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Хроматографируют подходящий объем соответствующего раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Средняя молекулярная масса СО ФЕАЭС декстрана для проверки пригодности хроматографической системы. Рассчитывают значение M_ω , как указано в разделе "Калибровка хроматографической системы", используя калибровочный график или значения коэффициентов b_1 , b_2 , b_3 , b_4 и b_5 . Результаты анализа считаются достоверными, если полученное значение находится в пределах:

- от 41 000 до 47 000 (для СО ФЕАЭС декстрана 40 для проверки пригодности хроматографической системы);

- от 67 000 до 75 000 (для СО ФЕАЭС декстрана 60/70 для проверки пригодности хроматографической системы).

Средняя молекулярная масса 10% высокомолекулярной фракции декстрана. Значение M_ω для 10% высокомолекулярной фракции декстрана, которая элюируется в секциях от 1 до n включительно, рассчитывают по формуле:

$$M_\omega = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i M_i)}{\sum_{i=1}^n y_i}, \quad (4)$$

где n определяется неравенствами:

$$\sum_{i=1}^n y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^p y_i \right), \quad (5)$$

$$\sum_{i=1}^{n+1} y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^p y_i \right), \quad (6)$$

где: p - количество секций, на которые разделена хроматограмма;

y_i - высота хроматографической линии над базовой линией для секции i ;

M_i - молекулярная масса для секции i .

Результаты анализа считаются достоверными, если полученное значение для 10% высокомолекулярной фракции декстрана находится в пределах:

- от 110 000 до 130 000 (для СО ФЕАЭС декстрана 40 для проверки пригодности хроматографической системы);

- от 190 000 до 230 000 (для СО ФЕАЭС декстрана 60/70 для проверки пригодности хроматографической системы).

Средняя молекулярная масса 10% низкомолекулярной фракции декстрана. Значение для 10% низкомолекулярной фракции декстрана, которая элюируется в секции и после секции хроматограмм m , рассчитывают по формуле:

$$M_{\omega} = \frac{\sum_{i=m}^p (y_i M_i)}{\sum_{i=m}^p y_i}, \quad (7)$$

где m определяется неравенствами:

$$\sum_{i=m}^p y_i \leq 0,1 \left(\sum_{i=1}^p y_i \right), \quad (8)$$

$$\sum_{i=m-1}^p y_i > 0,1 \left(\sum_{i=1}^p y_i \right), \quad (9)$$

где: p - количество секций, на которые разделена хроматограмма;

y_i - высота хроматографической линии над базовой линией для секции i ;

M_i - молекулярная масса для секции i .

Результаты анализа считаются достоверными, если полученное значение для 10% низкомолекулярной фракции декстрана находится в пределах:

- от 6000 до 8500 (для СО ФЕАЭС декстрана 40 для проверки пригодности хроматографической системы);

- от 7000 до 11 000 (для СО ФЕАЭС декстрана 60/70 для проверки пригодности хроматографической системы).

МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИСПЫТУЕМОГО ДЕКСТРАНА

Хроматографируют выбранный объем испытуемого раствора и рассчитывают: значение M_w для молекулярно-массового распределения декстрана, значение M_w для 10% высокомолекулярной фракции декстрана и значение M_w для 10% низкомолекулярной фракции декстрана рассчитывают, как описано в [разделе](#) "Пригодность хроматографической системы".

2.1.2.50. Круговой дихроизм

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

При прохождении плоскополяризованного света через оптически активное вещество вблизи его полос поглощения происходит аномальное изменение угла вращения плоскости поляризованного света, что приводит к круговому дихроизму.

Круговым дихроизмом называют разность поглощений, присущую оптически активным веществам в пределах полосы поглощения для света с левой и правой круговой поляризацией.

Из линейно поляризованного световой луч становится при выходе из раствора оптически активного вещества эллиптически поляризованным, причем эллиптичность проходит через максимум в области полосы поглощения (эффект Коттона).

Поглощение кругового дихроизма определяется прямым измерением поглощения света с левой и правой круговой поляризацией:

$$\Delta A = A_L - A_R,$$

где: A_L - поглощение света с левой круговой поляризацией;

A_R - поглощение света с правой круговой поляризацией.

Круговой дихроизм рассчитывают по формуле:

$$\Delta \varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R = \frac{\Delta A}{c \cdot l},$$

где: $\Delta \varepsilon$ - молярный круговой дихроизм или молярный дифференциальный дихроичный коэффициент поглощения, $л \cdot моль^{-1} \cdot см^{-1}$;

ε_L - молярный коэффициент поглощения ([2.1.2.24](#)) для света с левой круговой поляризацией;

ε_R - молярный коэффициент поглощения для света с правой круговой поляризацией;

c - молярная концентрация вещества в испытуемом растворе, $моль \cdot л^{-1}$;

l - длина оптического пути, см.

Для характеристики кругового дихроизма могут быть также использованы следующие величины:

Коэффициент диссимметрии:

$$g = \frac{\Delta \varepsilon}{\varepsilon},$$

где: ε - молярный коэффициент поглощения ([2.1.2.24](#)).

Молярная эллиптичность:

Молярной эллиптичностью называют величину угла в градусах для 1 М раствора оптически активного вещества при длине оптического пути 1 м. Молярная эллиптичность может быть рассчитана по показаниям приборов (дихрографов), непосредственно измеряющих величину эллиптичности в градусах, по формуле:

$$[\Theta] = \frac{\Theta \cdot M}{c \cdot l \cdot 10},$$

где: $[\Theta]$ - молярная эллиптичность, градус \cdot см² \cdot дмоль⁻¹;

Θ - значение эллиптичности, показываемое прибором;

M - молярная масса испытуемого вещества;

c - массовая концентрация вещества в испытуемом растворе, г \cdot мл⁻¹;

l - длина оптического пути, см.

Молярная эллиптичность также связана с молярным круговым дихроизмом следующим уравнением:

$$\Theta = 2,303\Delta\varepsilon \frac{4500}{\pi} \approx 3300\Delta\varepsilon.$$

Молярная эллиптичность часто используется при анализе белков и нуклеиновых кислот. В этом случае молярную концентрацию раствора рассчитывают с учетом средней относительной молекулярной массы элементарного звена белка или нуклеиновой кислоты, найденной по формуле:

$$\frac{M_r}{N},$$

где: M_r - относительная молекулярная масса белка или нуклеиновой кислоты;

N - число элементарных звеньев белка или нуклеиновой кислоты.

Средняя относительная молекулярная масса элементарного звена составляет для белков от 100 до 120 (в среднем 115), для нуклеиновых кислот (в виде натриевой соли) - около 330.

Прибор. Источником света (S) является ксеноновая лампа (рисунок 2.1.2.50.-1); свет проходит через двойной монохроматор (M), снабженный кварцевыми призмами (P1, P2).

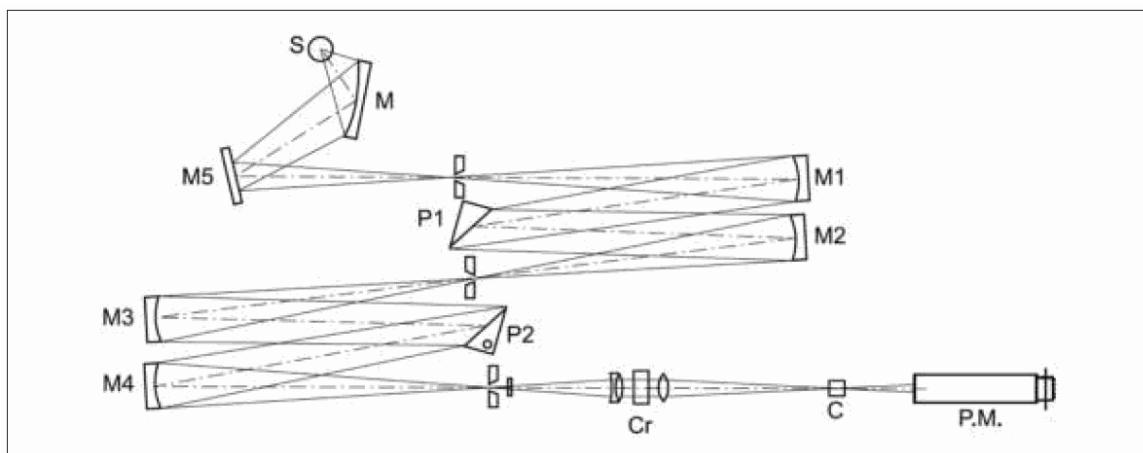


Рисунок 2.1.2.50.-1. - Оптическая схема дихрографа

Линейный луч из первого монохроматора расщепляется на 2 компонента, поляризуемые под правым углом вторым монохроматором. Дополнительный луч устраняется выходной щелью монохроматора.

Поляризованный и монохроматический свет проходит через двоякопреломляющий модулятор (Cr); в результате образуется переменный свет с круговой поляризацией.

Затем луч проходит через исследуемый образец (C) и попадает на фотоумножитель (P.M.), за которым следует усилитель, производящий 2 электрических сигнала: один - постоянного тока V_c , а другой - переменного тока с частотой модуляции V_{ac} , характерной для исследуемого образца. Фаза является показателем кругового дихроизма. Отношение V_{ac}/V_c пропорционально дифференциальной оптической плотности ΔA , которая создается сигналом. Дихрограф обычно позволяет проводить измерения в диапазоне длин волн от 170 нм до 800 нм.

КАЛИБРОВКА ПРИБОРА

Точность шкалы оптической плотности. 10,0 мг изоандростерона P растворяют в диоксане P и доводят тем же растворителем до объема 10,0 мл. Снимают спектр кругового дихроизма раствора в диапазоне от 280 нм до 360 нм. Величина $\Delta \epsilon$, измеренная в максимуме при 304 нм, равна +3,3.

Допускается использование раствора (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты P.

Линейность модуляции. 10,0 мг (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты P растворяют в воде P и доводят тем же растворителем до объема 10,0 мл. Определяют точную концентрацию камфорсульфоновой кислоты в растворе методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (2.1.2.24), используя значение удельного показателя поглощения при 285 нм, равное 1,49.

Снимают спектр кругового дихроизма раствора в диапазоне от 185 нм до 340 нм. Величина $\Delta \epsilon$, измеренная в максимуме при 290,5 нм, составляет от +2,2 до +2,5, а измеренная в максимуме при 192,5 нм - от -4,3 до -5.

Допускается использование аммония (1S)-(+)-10-камфорсульфоната P или его оптического изомера аммония (1R)-(-)-10-камфор-сульфоната P.

201020051-2022

2.1.2.51. Масс-спектрометрия

(введен решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Масс-спектрометрия основана на прямом измерении отношения массы к числу элементарных положительных или отрицательных зарядов ионов (m/z), полученных из анализируемого образца, находящихся в газовой фазе. Данное отношение выражается в атомных единицах массы (1 а.е.м. = одной двенадцатой массы нуклида ^{12}C) или в дальтонах (1 Да = массе атома водорода).

Ионы, образовавшиеся в ионизаторе прибора, ускоряются и перед попаданием в детектор разделяются с помощью масс-анализатора. Все эти действия происходят в камере, в которой насосная система поддерживает вакуум от 10^{-3} до 10^{-6} Па.

Результирующий масс-спектр является графиком зависимости относительного количества различных ионов от отношения m/z . Сигнал, отвечающий иону, представлен несколькими пиками, соответствующими статистическому распределению различных изотопов этого иона. Такая диаграмма называется изотопным профилем, а пик (по крайней мере, для небольших молекул), представляющий наиболее распространенные изотопы для каждого атома, - моноизотопным пиком.

Масс-спектрометрический анализ дает важную качественную (определение молекулярных масс; информация, касающаяся структуры определяемых фрагментов) и количественную (с использованием внешнего или внутреннего стандартов) информацию с пределом обнаружения от пикомоля до фемтомоля.

ВВОД ОБРАЗЦА

Первой стадией анализа является ввод образца в прибор без значительного нарушения вакуума. В широко распространенном методе, называемом прямым вводом жидкости, образец помещается на конце цилиндрического штока (в кварцевом тигле, на проволоке или на металлической поверхности). Этот шток через вакуумный шлюз, в котором поддерживается первичный промежуточный вакуум между атмосферным давлением и вторичным вакуумом прибора, вводится в спектрометр.

Другие системы ввода позволяют проанализировать компоненты смеси, которые разделяются с помощью соответствующего прибора, соединенного с масс-спектрометром.

Газовая хроматография/масс-спектрометрия. При использовании подходящих колонок (капиллярных или полужапиллярных) возможно непосредственное введение конца колонки в ионизатор прибора без применения сепаратора.

Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия. Такая комбинация особенно полезна для анализа полярных соединений, которые являются недостаточно летучими либо слишком термолабильными для того, чтобы их можно было проанализировать методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Данный метод осложняется трудностью получения ионов в газовой фазе из жидкой фазы, что требует применения специальных интерфейсов, таких, как:

- прямой ввод жидкости: подвижная фаза распыляется, и растворитель испаряется перед ионизатором прибора;

- интерфейс с пучком частиц: подвижная фаза, скорость которой может достигать 0,6 мл/мин, распыляется в десольватационной камере, в результате в ионизатор прибора попадают лишь определяемые вещества в нейтральной форме; данный способ может быть использован для соединений с относительно низкой полярностью и молекулярными массами менее 1000 Да;

- интерфейс с движущейся лентой: подвижная фаза, скорость которой может достигать 1 мл/мин, наносится на поверхность движущейся ленты; после выпаривания растворителя,

анализируемый образец переносится к ионизатору прибора, где подвергается ионизации; данный способ мало эффективен для сильно полярных или термолабильных соединений.

Другие виды интерфейсов (электрораспыление, термораспыление, химическая ионизация при атмосферном давлении) могут рассматриваться как самостоятельные методы ионизации и описаны в разделе, посвященном способам ионизации.

Сверхкритическая флюидная хроматография/масс-спектрометрия. Подвижная фаза, обычно состоящая из находящегося в сверхкритическом состоянии углерода диоксида, переходит в газообразное состояние после прохождения через нагретую заслонку, находящуюся между колонкой и ионизатором.

Капиллярный электрофорез/масс-спектрометрия. Элюент вводится в ионизатор, в некоторых случаях после добавления дополнительного растворителя, для достижения скорости потока порядка нескольких миллилитров в минуту. Ограничениями данного метода являются малые количества вводимого образца и необходимость использования летучих буферных растворов.

СПОСОБЫ ИОНИЗАЦИИ

Электронный удар. Образец, находящийся в газообразном состоянии, ионизируется потоком электронов, энергия которых (обычно 70 эВ) больше энергии ионизации образца. При этом кроме молекулярного иона M^+ образуются осколочные ионы, характерные для данной молекулярной структуры. Главным ограничением данного способа является необходимость испарения образца, что делает невозможным его применение для полярных, термолабильных или высокомолекулярных соединений. Ионизация электронным ударом может быть использована в газовой хроматографии, соединенной с масс-спектрометрией, а в некоторых случаях и в жидкостной хроматографии.

Химическая ионизация. Этот тип ионизации предполагает использование газа-реактива, такого, как метан, аммиак, азота монооксид, азота диоксид или кислород. Спектр характеризуется ионами $(M + H)^+$ или $(M - H)^-$ типов или ионами-аддуктами, образованными из образца и используемого газа. Осколочные ионы образуются реже, чем при ионизации электронным ударом. Для термолабильных веществ используется разновидность данного метода ионизации, при которой образец, находящийся на проволоке, очень быстро испаряется вследствие эффекта Джоуля-Томсона (десорбционная химическая ионизация).

Бомбардировка быстрыми атомами (FAB) или ионизация бомбардировкой быстрыми ионами (жидкостная масс-спектрометрия вторичных ионов - LSIMS). Образец, растворенный в вязкой матрице (например, в глицерине), наносится на металлическую поверхность и ионизируется потоком нейтральных атомов, например, аргона, ксенона или обладающими большой кинетической энергией ионами цезия. Образуются ионы $(M + H)^+$ или $(M - H)^-$ типов либо ионы-аддукты, сформированные матрицей или образцом. Данный тип ионизации подходит для полярных, термолабильных соединений, имеющих молекулярную массу до 10 000 Да. При прибавлении к подвижной фазе от 1% до 2% глицерина он может быть использован для жидкостной хроматографии, однако скорость подвижной фазы должна быть очень низкой (несколько микролитров в минуту). При нанесении тонкого слоя матрицы на поверхность хроматографических пластинок такой способ ионизации допускается использовать и в тонкослойной хроматографии.

Полевая десорбция или полевая ионизация. Образец испаряется около вольфрамовой проволоки, покрытой микроиглами (полевая ионизация) или помещается на эту проволоку (полевая десорбция). Сильное электрическое поле (напряжение около 10 кВ), возникающее между проволокой и противозлектродом, ионизирует образец. При данных способах ионизации образуются преимущественно молекулярные ионы M^+ и $(M + H)^+$ ионы. Эти способы используются

для малополярных и (или) термолабильных соединений.

Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI). Образец, смешанный с подходящей матрицей и помещенный на металлическую подложку, ионизируется импульсным лазерным излучением с длиной волны от УФ- до ИК-диапазона (продолжительность импульсов может составлять от пикосекунды до нескольких наносекунд). Данный способ ионизации играет важную роль при анализе соединений с молекулярной массой более 100 000 Да, но ограничен использованием времяпролетного анализатора (см. ниже).

Электрораспылительная ионизация. Данный способ ионизации проводится при атмосферном давлении. Образец, находящийся в растворе, вводится в источник через капилляр, конец которого имеет потенциал порядка 5 кВ. Для облегчения распыления может использоваться газ. Испарение молекул растворителя из образующихся микрокапель приводит к образованию в газовой фазе однозарядных или многозарядных ионов. Скорости подвижной фазы при данном виде ионизации могут изменяться от нескольких микролитров в минуту до 1 мл/мин. Такая ионизация подходит для полярных соединений, а также для исследования биомолекул с молекулярными массами до 100 000 Да. Она может сочетаться с жидкостной хроматографией или капиллярным электрофорезом.

Химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI). Ионизация проводится при атмосферном давлении под действием электрода, имеющего потенциал несколько киловольт и помещенного на пути подвижной фазы, которая распыляется как вследствие тепловых эффектов, так и благодаря использованию потока азота. Образующиеся ионы являются однозарядными и относятся к $(M + H)^+$ типу в случае положительного заряда и к $(M - H)^-$ типу в случае отрицательного. Возможность использования высоких скоростей подвижной фазы (до 2 мл/мин) делает этот способ ионизации идеальным для сочетания с жидкостной хроматографией.

Термораспылительная ионизация. Образец, находящийся в подвижной фазе, состоящей из воды и органических модификаторов и содержащей летучий электролит (обычно ацетат аммония) вводится в распыленной форме после прохождения через металлический капилляр, температура которого контролируется. Допускаются скорости подвижной фазы порядка 1 - 2 мл/мин. Ионы электролита ионизируют анализируемое соединение. Такой процесс ионизации может быть заменен или усилен электрическим разрядом напряжением около 800 В, особенно при использовании только органического растворителя. Данный способ ионизации может быть использован в методе жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

АНАЛИЗАТОРЫ

Различия в работе анализаторов зависят, главным образом, от двух параметров:

- диапазона, в котором могут быть измерены отношения m/z (массовый диапазон);

- разрешающей способности, характеризующееся возможностью разделить два иона одинаковой интенсивности с отношениями m/z , отличающимися на ΔM и перекрывающиеся при определенном процентном превышении базовой линии; например, разрешающая способность $(M / \Delta M)$, равная 1000 с 10% превышением базовой линии, позволяет провести разделение отношений m/z 1000 и 1001 с интенсивностями, на 10% превышающими базовую линию. В некоторых случаях (времяпролетные анализаторы, квадрупольные анализаторы, ионные ловушки) разрешающая способность может быть определена как отношение между молекулярной массой и шириной пика на половине высоты (50% превышение базовой линии).

Магнитные и электростатические анализаторы. Ионы, образовавшиеся в ионизаторе, ускоряются потенциалом V и сосредотачиваются, в зависимости от устройства прибора, между магнитным (магнитное поле B) или электростатическим анализаторами (электростатическое поле E). В соответствии с законом Лапласа они перемещаются по траектории с радиусом r :

$$\frac{m}{z} = \frac{B^2 r^2}{2V}$$

Для накопления и измерения различных ионов, образовавшихся в ионизаторе, могут быть использованы два типа сканирования: изменение V при постоянной величине B или изменение B при постоянной величине V . За магнитным анализатором обычно следует электрический сектор, который действует как фильтр кинетической энергии и позволяет заметно увеличить разрешающую способность прибора. Максимальная разрешающая способность такого прибора (двойной сектор) изменяется от 10 000 до 150 000 и в большинстве случаев позволяет достаточно точно оценить величину отношений m/z для определения элементного состава соответствующих ионов. Для однозарядных ионов массовый диапазон составляет от 2000 Да до 15 000 Да. Некоторые ионы могут разрушаться спонтанно (метастабильные переходы) или при столкновении с газом (диссоциация, активированная столкновением (CAD)) в областях между ионизатором и детектором, где отсутствует поле. Исследование этих процессов разрушения очень полезно для определения структуры и характеристики определенного соединения, входящего в состав смеси, и делает возможным использование тандемной масс-спектрометрии. В зависимости от места, в котором протекают процессы разрушения, известно много методик его проведения:

- режим дочернего иона (определение состава ионов, образовавшихся при разрушении определенного родительского иона): $V/E = \text{константа}$, MIKES (Mass-analysed Ion Kinetic Energy Spectroscopy);

- режим родительского иона (определение всех ионов, образовавшихся при разрушении иона с определенным отношением m/z): $B^2/E = \text{константа}$;

- режим нейтральных частиц (определение всех ионов, которые теряют идентичные фрагменты): $V/E(1 - E/E_0)^{1/2} = \text{константа}$, где E_0 - базовый потенциал электрического сектора.

Квадрупольные анализаторы. Анализатор состоит из четырех параллельных металлических стержней, имеющих цилиндрическое или гиперболическое поперечное сечение. Они расположены симметрично по отношению к траектории движения ионов; пары противоположных стержней присоединены к электрическому источнику. Потенциалы двух пар стержней противоположны. Они состоят из постоянного и изменяющегося компонентов. Ионы, образовавшиеся в ионизаторе, пропускаются и разделяются вследствие изменения потенциалов, приложенных к стержням, причем отношение постоянного потенциала к переменному должно оставаться неизменным. Квадрупольные анализаторы обычно имеют массовый диапазон от 1 а.е.м. до 2000 а.е.м., хотя в некоторых случаях он может достигать 4000 а.е.м. Несмотря на то, что такие анализаторы имеют меньшее разрешение, чем магнитные, они позволяют получать моноизотопный профиль однозарядных ионов во всем массовом диапазоне. Для получения спектров можно использовать три квадрупольных анализатора, соединенных друг с другом, Q_1 , Q_2 , Q_3 (Q_2 служит ионизационной камерой и в действительности не является анализатором; чаще всего в качестве ионизирующего газа применяют аргон).

Наиболее часто используемыми режимами сканирования являются:

- режим дочернего иона: Q_1 выбирает m/z ион, фрагменты которого, полученные при ионизации в квадрупольном анализаторе Q_2 , анализируются квадрупольным анализатором Q_3 ;

- режим родительского иона: Q_3 пропускает ионы только с определенным соотношением m/z , в то время как Q_1 сканирует определенный массовый диапазон. Детектируются только ионы, при разрушении которых образуется ион, отбираемый квадрупольным анализатором Q_3 ;

- режим нейтральных частиц: Q_1 и Q_3 сканируют определенный массовый диапазон, но в

интервале, соответствующем фрагментам, которые теряет определенное вещество или группа веществ.

Для получения спектров возможно сочетание квадрупольных анализаторов с магнитными или электростатическими. Такие приборы называют гибридными масс-спектрометрами.

Ионные ловушки. Данные анализаторы имеют такой же принцип работы, что и квадрупольные, но в них используются трехмерные электрические поля. Анализаторы такого типа позволяют получать спектры ионов нескольких генераций (MS^n).

Циклотронно-резонансные масс-анализаторы. Ионы, образовавшиеся в ячейке и подвергнутые действию интенсивного магнитного поля, движутся по круговым траекториям с частотами, которые могут быть непосредственно связаны с величинами отношений m/z для этих ионов при помощи Фурье преобразования. Данное явление называется ионно-циклотронным резонансом. Анализаторы такого типа состоят из сверхпроводящих магнитов и обладают очень высокой разрешающей способностью (до 1 000 000 и выше), а также позволяют получать MS^n спектры. Их недостатком является необходимость использования очень глубокого вакуума (порядка 10^{-7} Па).

Времяпролетные анализаторы. Ионы, образовавшиеся в ионизаторе, ускоряются потенциалом величиной от 10 кВ до 20 кВ. Они проходят через анализатор, состоящий из бесполовой трубы длиной от 25 см до 1,5 м, обычно называемой пролетной трубой. Время (t), за которое ион достигает детектора, пропорционально квадратному корню из отношения m/z . Теоретически массовый диапазон для такого анализатора бесконечен. Практически он определяется методом ионизации или десорбции. Времяпролетные анализаторы используются, главным образом, для высокомолекулярных соединений (вплоть до нескольких сотен тысяч дальтон). Данный анализатор обладает очень высокой чувствительностью (достаточно несколько пикомолей вещества). Точность измерений и разрешающая способность таких приборов могут быть значительно улучшены при использовании электростатического зеркала (рефлектрона).

ПОЛУЧЕНИЕ СИГНАЛА

Существует три возможных режима получения сигнала.

Режим полного спектра. Записывается полный сигнал, полученный для выбранного массового диапазона. Спектр представляет собой зависимость относительной интенсивности различных ионов от величины m/z . Получаемые результаты являются главным образом качественными. Для более быстрой идентификации возможно использование библиотек спектров сравнения.

Фрагментометрический режим (селективное сканирование ионов). Получаемый сигнал ограничен одним (сканирование одного иона, single-ion monitoring (SIM)) или несколькими (множественное ионное сканирование, multiple-ion monitoring (MIM)) ионами, характерными для анализируемого вещества. В этом режиме предел обнаружения значительно ниже. При использовании внутреннего или внешнего стандартов (например, дейтерированные стандарты) могут быть проведены количественные или полуколичественные измерения. При использовании времяпролетных анализаторов такие измерения невозможны.

Двойной фрагментометрический масс-спектрометрический режим (множественный мониторинг реакций, multiple reaction monitoring (MRM)). Включает специфическую мономолекулярную или бимолекулярную реакцию разрушения выбранного иона-предшественника, характерного для анализируемого вещества. Селективность и высокая специфичность данного режима получения сигнала обеспечивают превосходную чувствительность и делают его наиболее подходящим для количественных определений с использованием подходящих внутренних стандартов (например, дейтерированных). Данный вид

анализа может быть проведен только при использовании приборов, снабженных тремя соединенными квадрупольями, ионными ловушками или циклотронно-резонансными анализаторами.

КАЛИБРОВКА

Калибровка позволяет установить соответствие между величиной m/z и детектируемым сигналом. Как правило, она проводится с использованием вещества сравнения. Калибровка может быть внешней (данные находятся в отдельном файле) или внутренней (вещество (вещества) сравнения смешивается с исследуемым веществом и результаты вносятся в файл с данными анализа). Число ионов или точек, необходимое для надежной калибровки, зависит от типа анализатора и требуемой точности измерений, например, в случае магнитного анализатора, где отношение m/z экспоненциально изменяется при изменении величины магнитного поля, необходимо брать настолько много точек, насколько это возможно.

ОБНАРУЖЕНИЕ СИГНАЛА И ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Ионы, разделенные анализатором, преобразуются в электрические сигналы такими детектирующими системами, как фотоумножитель или электронный умножитель. Затем данные сигналы усиливаются и превращаются в цифровые сигналы, которые используются при обработке данных и позволяют проводить различные операции: калибровку, получение спектров, автоматические количественные расчеты, архивирование данных, создание или использование библиотек масс-спектров. Различные физические параметры, требуемые для работы прибора, в целом контролируются компьютером.

201020052-2022

2.1.2.52. Сверхкритическая флюидная хроматография

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ) - это метод хроматографического разделения, в котором подвижной фазой является жидкость (флюид), находящаяся в сверхкритическом или субкритическом состоянии. В этом состоянии свойства вещества являются промежуточными между свойствами газа и жидкости. Неподвижная фаза, содержащаяся в колонке, состоит либо из тонко измельченных твердых частиц, таких как силикагель или пористый графит, химически модифицированной неподвижной фазы, используемой в жидкостной хроматографии, либо, в случае капиллярных колонок, поперечно-сшитой жидкой пленки, равномерно нанесенной на стенки колонки.

СФХ основана на механизмах адсорбции или распределения по массе.

С точки зрения применения флюида в качестве подвижной фазы в хроматографии важны его плотность, коэффициенты диффузии и вязкость:

- коэффициенты диффузии в сверхкритических фазах примерно на порядок больше коэффициентов диффузии в жидкостях, но примерно на порядок меньше, чем в газах;
- вязкость сверхкритических флюидов примерно на порядок меньше, чем жидкостей, но примерно на порядок больше, чем газов;
- растворяющая способность веществ в состоянии сверхкритического флюида больше, чем у газов;
- плотность основных флюидов, используемых в хроматографии, примерно на 2 - 3 порядка больше плотности газов и в несколько раз меньше плотности соответствующих жидкостей.

Применительно к сверхкритической флюидной хроматографии это означает что:

- достигаются меньшие времена анализа по сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ);
- оптимальное значение линейной скорости потока выше, чем в ВЭЖХ;
- падение давления на колонке значительно меньше, чем в ВЭЖХ, что дает возможность использования колонок большей длины;
- хроматографическая эффективность в сверхкритической флюидной хроматографии выше, чем в ВЭЖХ (хотя и ниже, чем в газовой хроматографии);
- возможно проведение разделения при более низких температурах, чем это принято в газовой хроматографии без существенной потери эффективности;
- возможно проведение разделения соединений с большей молекулярной массой, чем это допускается в газовой хроматографии.

ПРИБОР

Прибор обычно состоит из охлаждаемой насосной системы, устройства для ввода проб (инжектора), хроматографической колонки, помещенной в термостат, детектора, автоматического регулятора давления и регистрирующего устройства сбора данных.

Насосная система

Насосная система необходима для поддержания постоянной скорости подвижной фазы. Колебания давления должны быть сведены к минимуму, например, путем пропускания сжатого растворителя через устройство, подавляющее пульсацию. Трубы и соединения способны выдерживать давление, создаваемое насосной системой.

Точная доставка подвижной фазы при постоянных или изменяющихся по определенной программе условиях осуществляется системами, контролируемые микропроцессором. В случае градиентного элюирования могут быть использованы насосные системы, доставляющие растворитель(и) из нескольких резервуаров. Смешивание растворителей может быть достигнуто как со стороны насоса(ов), имеющего низкое давление, так и со стороны насоса(ов), имеющего(их) высокое давление.

Устройство для ввода проб (инжекторы)

Ввод пробы осуществляется непосредственно в колонку с помощью специального крана-дозатора.

Неподвижные фазы

Неподвижные фазы находятся в колонках, описанных в разделах общих фармакопейных статей [2.1.2.28](#). Высокоэффективная жидкостная хроматография (набивные колонки) и [2.1.2.27](#). Газовая хроматография (капиллярные колонки). Максимальный внутренний диаметр (\emptyset) капиллярной колонки составляет 100 мкм.

Подвижные фазы

Обычно в качестве подвижной фазы используют углерода диоксид, который может содержать полярный модификатор, например, метанол, 2-пропанол или ацетонитрил. Состав, давление (плотность), температура и скорость потока подвижной фазы, указанные в частной

фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, могут быть либо постоянными в течение всего хроматографического процесса (изократическое, изотермическое элюирование, элюирование при постоянной плотности), либо изменяться по определенной программе (градиентное элюирование модификатора, давление (плотность), температура или скорость потока).

В качестве других подвижных фаз допускается использование азота (I) оксида, аммиака, метанола, н-бутана, диэтилового эфира, дифтордихлорметана.

Детекторы

Наиболее часто используются спектрофотометрические детекторы, работающие в ультрафиолетовой и видимой областях (UV/Vis), масс-спектрометрический детектор и пламенно-ионизационные детекторы. Допускается использование детекторов по светорассеянию, ИК-спектрофотометров, детекторов по теплопроводности или других специальных детекторов.

МЕТОДИКА

Испытуемый(ые) раствор(ы) и раствор(ы) сравнения готовят в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Критерии оценки пригодности хроматографической системы описаны в общей фармакопейной [статье 2.1.2.36](#). Хроматографические методы разделения. Пределы, в которых могут корректироваться параметры хроматографической системы для соответствия требованиям пригодности системы, также приведены в указанной общей фармакопейной статье.

201020053-2022

2.1.2.53. Рамановская спектрометрия

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Рамановская спектрометрия (неупругое рассеяние света или спектрометрия комбинационного рассеяния - процесс рассеяния света, при котором испытуемый образец облучается интенсивным монохроматическим светом (обычно излучение лазера) и для света, рассеиваемого образцом, определяется сдвиг частоты.

Рамановская спектрометрия является дополнительным методом по отношению к ИК-спектрометрии в том смысле, что оба этих метода основаны на молекулярных колебаниях частиц испытуемого вещества. Однако рамановская и ИК-спектрометрия отличаются по относительной чувствительности для различных функциональных групп. Рамановская спектрометрия особенно чувствительна к неполярным связям (например, одинарные или кратные связи C-C), тогда как вода, для которой характерно сильное поглощение в ИК-области, обладает слабым рамановским рассеянием и поэтому хорошо подходит на роль растворителя в рамановской спектрометрии.

Прибор. Спектрометры для получения рамановских спектров обычно состоят из следующих компонентов:

- источник монохроматического света, чаще всего лазер с длиной волны в ультрафиолетовой, видимой или ближней инфракрасной области;

- подходящая оптика (линзы, зеркала, оптико-волоконные устройства), которые направляют возбуждающее излучение на образец и собирают свет, рассеиваемый образцом;

- оптическое устройство (монохроматор или фильтр), которое пропускает сдвинутое по частоте рамановское рассеяние и препятствует попаданию на детектор интенсивного света,

частота которого равна частоте возбуждающего света (рэлеевское рассеяние);

- диспергирующее устройство (дифракционная решетка или призма), соединенное со щелью, регулирующей длину волны, и детектором (обычно фотоумножитель);

или:

- диспергирующее устройство (дифракционная решетка или призма), соединенное с многоканальным детектором (обычно прибор с зарядовой связью (ПЗС, CCD));

или:

- интерферометр с детектором, регистрирующий интенсивность рассеянного света во времени (например, компьютер и соответствующее программное обеспечение), и устройство обработки данных, которое с помощью Фурье-преобразования переводит данные в диапазон частот или волновых чисел.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

Рамановские спектры могут быть получены для твердых веществ, жидкостей и газов, причем как помещенных в стеклянные контейнеры или трубки, как правило, без предварительной подготовки образца или растворения, так и напрямую.

Основным ограничением рамановской спектроскопии является флуоресценция примесей, которая мешает детектору улавливать значительно более слабый рамановский сигнал. Флуоресценции можно избежать при использовании в качестве возбуждающего света лазерного излучения с большой длиной волны, например, находящейся в ближней инфракрасной области. Интенсивность некоторых рамановских линий может быть усилена несколькими способами, например, путем использования резонансной рамановской спектроскопии (RR) или поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии (SERS).

Из-за узости светового потока падающего лазерного излучения для получения спектра необходимо всего лишь несколько микролитров образца. Тем не менее следует учитывать неоднородность образца, если только его объем не увеличен, например, путем вращения.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Испытуемый образец и стандартный образец подвергают одинаковой обработке и затем при одинаковых условиях получают их спектры. Максимумы в спектре испытуемого образца должны совпадать по расположению и интенсивности с соответствующими максимумами в спектре стандартного образца Фармакопеи Евразийского экономического союза (СО ФЕАЭС). Если спектры, полученные для твердых веществ, имеют различия в положениях максимумов, испытуемый образец и стандартный образец подвергают одинаковой обработке для того, чтобы они выкристаллизовались или образовались в одинаковой форме, либо поступают так, как описано в частной фармакопейной статье, и затем снимают спектры.

Поскольку закон Бера-Ламберта для рамановской спектроскопии не выполняется, интенсивность рамановского излучения прямо пропорциональна концентрации рассеивающих частиц. Как и в случае других спектроскопических методов, количественное определение может быть проведено с использованием известных количеств или концентраций стандартных образцов. Вследствие небольшого пространственного разрешения метода следует обращать внимание на качество испытуемых образцов и стандартных образцов - например, необходимо быть уверенным в том, что они находятся в одном и том же физическом состоянии либо использовать внутренний стандарт для жидких образцов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРАЛЬНЫХ БИБЛИОТЕК И СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ И КАЛИБРОВКИ

Контроль за работой прибора. При использовании прибора следуют инструкциям производителя; регулярно, в зависимости от применения прибора и испытуемых образцов, проводят предписанные калибровки и испытания работы системы. При использовании рамановской спектроскопии для количественных определений либо при создании спектральных библиотек сравнения для (хемометрической) классификации или калибровки необходимо обращать особое внимание на то, чтобы были сделаны все поправки к измерениям либо предприняты меры для контроля за изменчивостью величин волновых чисел и интенсивности сигнала прибора.

Проверка шкалы волновых чисел. Шкалу волновых чисел рамановских сдвигов (обычно выражаемую в обратных сантиметрах) проверяют с помощью подходящих стандартов, которые имеют характерные максимумы при исследуемых величинах волновых чисел (например, органическое вещество, неоновая лампа или линии Ar^+ плазмы из аргон-ионного лазера).

Калибровка прибора должна соответствовать типу образца, т.е. для твердых испытуемых образцов следует использовать твердые стандартные образцы, а для жидких - жидкие. Выбирают подходящее вещество (например, полистирол, парацетамол, циклогексан), для которого установлены точные значения сдвигов волновых чисел.

Таблица 2.1.2.53.-1. - Сдвиги волновых чисел (и допустимые отклонения) для полистирола, парацетамола и циклогексана

	Сдвиги волновых чисел, cm^{-1}	Допустимые отклонения	
		Настольный прибор, cm^{-1}	Портативный прибор, cm^{-1}
Полистирол <1>	620,9	+/-1,5	+/-2,5
	1001,4	+/-1,5	+/-2,0
	1031,8	+/-1,5	+/-2,0
	1602,3	+/-1,5	+/-3,0
	3054,3	+/-3,0	Не применимо <4>
Парацетамол <2>	797,2	+/-1,5	+/-2,5
	857,9	+/-1,5	+/-2,0
	1168,5	+/-1,5	+/-2,0
	1236,8	+/-1,5	+/-2,0
	1323,9	+/-1,5	+/-2,5
	1648,4	+/-1,5	+/-3,0
	2931,1	+/-2,0	Не применимо <4>
Циклогексан <3>	801,3	+/-1,5	+/-2,5

1028,3	+/-1,0	+/-2,0
1266,4	+/-1,0	+/-2,0
1444,4	+/-1,0	+/-2,5
2852,9	+/-2,0	+/-3,0

<1> Используют полистирольную пленку (например, толщиной 76 мкм), гранулы или стержень.

<2> СО ФЕАЭС парацетамола для квалификации оборудования, представляющий собой моноклиральную форму I.

<3> Циклогексан Р.

<4> Не применимо в связи с выходом за пределы диапазона детектора.

Проверка шкалы интенсивностей. На абсолютную и относительную интенсивность рамановских полос могут оказывать влияние следующие факторы:

- поляризация падающего света;
- поляризация собирающей оптики;
- интенсивность падающего света;
- различия в отклике прибора;
- различия в фокусе и геометрии образца;
- различия в насыпной плотности для твердых образцов;
- показатель преломления n или изменение n (Δn) между образцом и окружающей средой;
- размер частиц и распределение частиц по размерам;
- сечение рассеяния;
- сечение поглощения.

Подходящие критерии приемлемости могут изменяться в зависимости от применения, но в большинстве случаев допустимы колебания (изо дня в день) в относительных интенсивностях полос +/- 10%.

Создание спектральных библиотек сравнения. Снимают спектры подходящего числа полностью исследованных (например, так, как описано в частной фармакопейной статье) веществ, имеющих отличия в производителе, серии, кристаллической модификации, размерах частиц и т.д., типичные для анализируемого материала. Набор спектров дает информацию, определяющую границы подобия или количественного определения, которые могут быть использованы для того, чтобы, например, идентифицировать вещество или проконтролировать его количество, образовавшееся в процессе производства. Количество веществ в базе данных зависит от особенностей ее применения. Подходящее математическое преобразование спектра рассеяния

может облегчить качественное сравнение спектров (например, коррекция базовой линии, нормализация минимума-максимума, нормализация вектора, производные).

Селективность базы данных, которая позволяет уверенно идентифицировать конкретное вещество или отличить его от других материалов базы данных, устанавливается во время валидации. Для уверенности в пригодности базы данных эта селективность должна регулярно проверяться; в особенности это необходимо делать после любых значительных изменений, произошедших с веществом (например, изменения поставщика или производственного процесса), либо при настройке прибора для рамановской спектроскопии (например, при проверке шкалы волновых чисел или повторяемости отклика спектрометра)

Полученная таким образом спектральная библиотека пригодна только для данного прибора либо аналогичного при условии подтверждения достоверности работы библиотеки после переноса.

Методика. Подготовку и исследование образца проводят таким же образом, как и при создании базы данных. Для облегчения сравнения спектров и количественных расчетов могут быть использованы подходящие математические преобразования рамановских спектров.

Сравнение или преобразования спектров, количественный прогноз свойств веществ, находящихся в испытуемом образце, могут проводиться с использованием подходящих методов хемометрики, статистической классификации и калибровки.

201020054-2022

2.1.2.54. Методы вискозиметрии с падающим и катящимся шариками

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Определение динамической вязкости ньютоновских жидкостей проводят, используя вискозиметр с падающим шариком или катящимся шариком, при температуре $(20,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, при отсутствии в частной фармакопейной статье других указаний температур. Измеряют время падения или движения шарика в испытуемой жидкости от одной отметки или датчика вискозиметра до другой.

ВИСКОЗИМЕТР С ПАДАЮЩИМ ШАРИКОМ

Оборудование. Вискозиметр с падающим шариком состоит из стеклянной трубки, заключенной в кожух, который позволяет контролировать температуру; 6 шариков различной плотности и диаметра, изготовленных из стекла, железно-никелевого сплава или стали. Трубку фиксируют таким образом, чтобы отклонение от вертикальной оси составляло $(10 \pm 1)^\circ$. На трубке имеются две метки, определяющие расстояние падения шарика. К промышленным вискозиметрам прилагаются таблицы со значениями постоянных, плотности шариков и данные по пригодности различных шариков для использования в предполагаемом диапазоне вязкости.

Методика. Чистую, сухую трубку вискозиметра, предварительно выдержанную при температуре $(20,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$, заполняют испытуемой жидкостью, избегая образования пузырьков. Подбирают в трубку шарик для получения времени падения не менее 30 с с учетом предполагаемого диапазона вязкости. Закрывают трубку и термостатируют раствор при температуре $(20,0 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ в течение не менее 15 мин. Вначале пропускают шарик между двумя метками без измерения времени падения, во второй раз измеряют время падения шарика с верхней до нижней метки секундомером с точностью до $1/5$ секунды. Испытание повторяют не менее 3 раз для получения не менее 4 значений времени падения шарика. Результат считается достоверным, если время последовательных 2 падений не отличаются более, чем на 1,5%.

Используя среднее значение времени падения шарика рассчитывают динамическую

вязкость (η , мПа·с) по формуле:

$$\eta = k(\rho_1 - \rho_2) \cdot t,$$

где: k - постоянная вискозиметра, в мм²/с²;

ρ_1 - плотность используемого шарика, г/см³;

ρ_2 - плотность испытуемой жидкости, в г/см³, полученная умножением относительной плотности (d_{20}^{20}) на 0,9982;

t - среднее время падения шарика между крайними метками, с.

АВТОМАТИЧЕСКИЙ ВИСКОЗИМЕТР С КАТЯЩИМСЯ ШАРИКОМ

Оборудование. Автоматический вискозиметр с катящимся шариком состоит из нескольких капилляров из стекла или других подходящих материалов с разными диаметрами, помещенных в термостатически контролируемый блок, позволяющий проводить точный контроль температуры; шариков из нержавеющей стали (необязательно имеющих покрытие) или других подходящих материалов; мотора-редуктора, который определяет местоположение капилляра под углом наклона от (10,0 +/- 0,2)° до (80,0 +/- 0,2)° от вертикальной оси. Прибор имеет не менее 2 датчиков для измерения времени движения шарика на заданном расстоянии. К промышленным вискозиметрам прилагаются таблицы со значениями их постоянных, плотности шариков и данные по пригодности различных капилляров для использования в предполагаемом диапазоне вязкости. Контроль температуры, контроль угла наклона, определение времени движения, повторы движений и расчет среднего значения и относительного стандартного отклонения выполняются программным обеспечением прибора.

Методика. Настраивают программное обеспечение таким образом, чтобы в результате проведения измерений получить 4 значения времени движения (2 цикла вперед/назад) и относительное стандартное отклонение не более 0,5%. Выбирают капилляр, шарик и угол наклона, подходящие для предполагаемого диапазона вязкости испытуемой жидкости, таким образом, чтобы время движения составляло не менее 20 секунд при перемещении на расстояние 100 мм или было пропорционально времени перемещения на другие расстояния. При отсутствии подключения вискозиметра к цифровому денситометру значение плотности испытуемой жидкости должно быть указано в программном обеспечении прибора. Чистый, сухой капилляр вискозиметра заполняют испытуемой жидкостью, избегая образования пузырьков. Начинают измерение незамедлительно после заполнения капилляра. Прибор автоматически рассчитывает динамическую вязкость (η , мПа/с) и кинематическую вязкость (ν , мм²/с).

201020055-2022

2.1.2.55. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ С ИНДУКТИВНО-СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Масс-спектрометрия с использованием индуктивно-связанной плазмы (МС-ИСП, ICP-MS - inductively coupled plasma-mass spectrometry) представляет собой метод, использующий индуктивно-связанную плазму (ИСП) в качестве ионизирующего источника. Основные принципы ИСП описаны в общей фармакопейной [статье 2.1.2.41](#). Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП).

В МС-ИСП используется способность ИСП генерировать заряженные ионы элементов,

входящих в состав образца. Полученные ионы направляют в масс-спектрометр, который разделяет их в соответствии с отношением масса/заряд (m/z). Большинство масс-спектрометров имеют квадрупольные или магнитные анализаторы. Ионы переносятся из плазмы в ионную оптику через два конуса (конусы пробоотборника и сепаратора, образующие область интерфейса). Ионная оптика состоит из электростатических линз, которые переносят ионы из пространства с атмосферным давлением к масс-фильтру с давлением 10^{-8} Па или менее, поддерживаемым с помощью турбомолекулярного насоса. После фильтрации ионы с выбранным соотношением масса/заряд направляются на детектор (канальный электроумножитель, чашка Фарадея, диноды), где поток ионов конвертируется в электрические сигналы. Количественно элементы определяют по числу ионов, появляющихся и генерирующих электрические импульсы в единицу времени.

Система ввода образца и способы обработки данных аналогичны используемым в АЭС-ИСП.

ПРИБОР

Главными составляющими частями прибора являются:

- система ввода образца, состоящая из перистальтического насоса, подающего раствор с постоянной скоростью в распылитель;
- радиочастотный (РЧ) генератор;
- плазменная горелка;
- область интерфейса, включающая в себя конусы для переноса ионов в ионную оптику;
- масс-спектрометр;
- детектор;
- блок сбора данных.

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Наибольшей проблемой является массовая интерференция. Например, изобарические разновидности значительно перекрывают массовый сигнал искоемых ионов, особенно в центральной части диапазона масс (например, 40 - 80 а.е.м.). Комбинация атомных ионов приводит к полиатомной или молекулярной интерференциям (то есть $^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}$ с ^{56}Fe или $^{40}\text{Ar}^{40}\text{Ar}$ с ^{80}Se). Матрица, в случае с некоторыми определяемыми элементами, также может вызывать интерференцию. Некоторые образцы оказывают влияние на образование капель или на температуру ионизации в плазме. Эти явления могут приводить к подавлению аналитического сигнала определяемого элемента, оказывая влияние на достоверность результата. Обойти физическую интерференцию можно, используя метод внутреннего стандарта или метод стандартных добавок. Выбор элемента, используемого в качестве внутреннего стандарта, зависит от исследуемого элемента: например, в качестве внутренних стандартов могут быть использованы ^{59}Co и ^{115}In .

Основной характеристикой приборов МС-ИСП является разрешение, то есть эффективность разделения двух близких масс. С этой точки зрения приборы с квадрупольными анализаторами уступают приборам с магнитными анализаторами.

МЕТОД

ПРОБОПОДГОТОВКА И ВВОД ОБРАЗЦА

Пробоподготовка обычно включает в себя стадию разложения матрицы с помощью

подходящего метода, например, в микроволновой печи. Кроме того, необходимо обеспечить попадание концентрации определяемого элемента разведением или концентрированием в рабочий диапазон прибора и получение раствора испытуемого образца, способного воспроизводимо распыляться.

Некоторые распылительные системы устойчивы к действию высоких концентраций кислот, но использование серной и фосфорной кислот может оказывать влияние на базовую линию ИСП-спектров. Более предпочтительным является использование азотной и хлороводородной кислот. Фтористоводородную кислоту можно использовать при наличии устойчивых к ней (например, из перфторалкоксиполимера) систем ввода образца и горелок. При выборе метода ввода образца учитывают требования по чувствительности, стабильности, скорости, размеру образца, устойчивости к коррозии и устойчивости к закупорке. В большинстве случаев подходит использование распылителя с поперечным потоком вместе с распылительной камерой и горелкой. Перистальтический насос подает испытуемый раствор и раствор сравнения со скоростью 20 - 1000 мкл/мин.

В случае использования органических растворителей необходимо обеспечить разделение кислорода и органических слоев.

ВЫБОР УСЛОВИЙ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА

При выборе условий проведения анализа следуют рекомендациям производителя прибора. Анализ водных растворов и органических растворителей обычно происходит при различных условиях. Надлежащим образом должны быть выбраны следующие аналитические параметры:

- подбор конусов (материал пробоотборника и сепаратора);
- скорости потоков газа-носителя (внешняя, промежуточная и внутренняя трубки горелки);
- мощность радиочастотного излучения;
- скорость насоса;
- должен быть осуществлен выбор одного или более изотопов измеряемого элемента (масса).

ВЫБОР ИЗОТОПОВ

Выбор изотопов осуществляют по нескольким критериям. Для получения максимальной чувствительности выбирают наиболее распространенный изотоп данного элемента. Кроме того, следует выбирать изотоп с минимальной интерференцией, вызываемой другими видами изотопов, присутствующими в матрице и в газе-носителе. В программном обеспечении производителей приборов МС-ИСП обычно присутствует информация об изобарической интерференции и интерференции, вызываемой полиатомными ионами, например, гидридными, оксидными, хлоридными и т.д.

КОНТРОЛЬ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ПРИБОРА

Пригодность системы

Настройка прибора позволяет проверять и регулировать измерение перед введением образца. Точность определения масс прибором МС-ИСП проверяют с помощью раствора для настройки, содержащего несколько изотопов, охватывающих весь диапазон, например, ^9Be , ^{59}Co , ^{89}Y , ^{115}In , ^{140}Ce и ^{209}Bi .

Записывают чувствительность и кратковременную и долговременную стабильность.

Параметры прибора (состояние плазмы, параметры ионных линз и квадруполей) настраивают на получение максимально возможного числа обнаружений ионов.

Для подтверждения наблюдения приемлемого отклика в широком диапазоне масс разрешение и ось масс настраивают с использованием раствора, содержащего Li, Y и Tl.

Для уменьшения интерференции необходимо оценить эффективность разложения плазмой некоторых оксидов. Хорошими индикаторами являются отношения Ce/CeO и (или) Ba/BaO, требуемый уровень при этом должен составлять менее 3%.

Подавление образования двухзарядных ионов осуществляют с использованием Ba и Ce. Отношение сигнала двухзарядных ионов к определяемому элементу должно быть менее 2%.

Долговременную стабильность проверяют, измеряя стандарт в начале и в конце испытания образца, при этом проверяется влияние отложения солей в конусах на уменьшение сигнала во время испытания.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ

Методику, приведенную в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, верифицируют через определенное время для получения удовлетворительных результатов.

ЛИНЕЙНОСТЬ

Готовят и анализируют не менее четырех растворов сравнения, концентрация которых находится в пределах диапазона калибровки, и контрольный раствор. Проводят не менее пяти измерений.

Используя все полученные данные, рассчитывают линейное уравнение графика методом наименьших квадратов. Строят кривую регрессии, отмечая средние значения, измеренные значения и доверительный интервал калибровочного графика. Методика является пригодной при условии соблюдения следующих требований:

- коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99;
- на калибровочном графике погрешности каждого калибровочного уровня должны быть распределены случайным образом.

Рассчитывают среднее значение и относительное стандартное отклонение для наименьшего и наибольшего калибровочного уровня.

В случае если отношение рассчитанного стандартного отклонения наименьшего и наибольшего калибровочного уровня менее 0,5 или более 2,0, то более точная оценка калибровочного графика может быть получена с использованием взвешенной линейной регрессии. Линейная и квадратичная весовая функции применяются к полученным данным для нахождения наиболее подходящей для использования весовой функции. Если средние значения при сравнении с калибровочным графиком проявляют отклонение от линейности, используют двухмерную линейную регрессию.

ПРАВИЛЬНОСТЬ

Предпочтительно верифицировать правильность с использованием сертифицированных стандартных образцов. Если это невозможно, проверяют открываемость.

Открываемость. В случае методик количественного определения открываемость должна

быть от 90% до 110%. Для других определений, например для определения следовых количеств элемента, открываемость должна быть от 80% до 120% от теоретического значения. Открываемость может быть определена с использованием подходящего раствора сравнения (матричного раствора), содержащего известное количество определяемого элемента (средняя концентрация калибровочного графика).

ПОВТОРЯЕМОСТЬ

Повторяемость должна быть не более 3% для количественного определения и не более 5% для испытания на содержание примесей.

ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Удостоверяются, что предел количественного определения (например, определенный с использованием приближения 10σ) ниже измеряемого значения.

201020056-2022

2.1.2.56. Анализ гликанов в гликопротеинах

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

1. ВВЕДЕНИЕ

Анализ гликанов - комплекс испытаний для исследования олигосахаридных цепей (гликанов) гликопротеинов. Он может включать в себя:

- анализ цельного гликопротеина;
- разделение и обнаружение гликоформ белка;
- анализ гликопептидов, полученных после ферментативной обработки гликопротеина;
- анализ отщепленных гликанов, полученных после химической или ферментативной обработки гликопротеина.

Анализ моносахаридов может служить дополнением к информации, полученной при анализе гликанов.

Гликозилирование может играть важную роль в проявлении лекарственным средством биологического происхождения его функциональных, фармакокинетических, фармакодинамических и иммуногенных свойств, а также его устойчивости. Гликозилирование, в отличие от транскрипции, является процессом ферментативной модификации, не имеющим матричного управления, результатом чего является гетерогенность гликанов. На гетерогенность также влияет процесс получения. Поэтому анализ гликанов гликопротеинов является важным испытанием для идентификации изменений в схеме гликозилирования гликопротеинов и (или) для наблюдения за стабильностью схемы гликозилирования при производстве.

Анализ гликанов может быть сравнительным методом, потому что полученная информация, при сравнении с аналогично анализируемым стандартным образцом, подтверждает соответствие испытываемого образца.

В данной общей фармакопейной статье представлены подходы, используемые для анализа гликанов, входящих в состав гликопротеинов и требования к использованию и валидации методов.

Анализ гликанов не является единым общим методом, а включает в себя применение

определенных процедур и получение специфических профилей гликанов для каждого гликопротеина. Особые процедуры указываются в соответствующих частных фармакопейных статьях или нормативном документе по качеству.

1.1. ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ

Существует 3 вида ферментативного гликозилирования белков:

- N-гликозилирование: присоединение олигосахаридов через атом азота терминальной амидной группы аспарагина;

- O-гликозилирование: присоединение олигосахаридов через гидроксильные группы серина, треонина и (или) гидроксипролина;

- C-гликозилирование: присоединение α -маннопиранозы к C2-углероду индольного цикла триптофана.

Присоединение без участия ферментов, также известное как гликирование, может происходить при инкубировании белков с восстанавливающими сахарами.

1.2. ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ

При производстве гликопротеинов может проявляться различная степень гетерогенности гликанов. Неоднородность может появиться в результате изменчивости:

- по степени занятости (полная, частичная, свободная);

- по типу (N- или O-опосредованное);

- по структуре олигосахарида (протяженность, разветвленность, тип соединения).

Неоднородность гликозилирования приводит к наличию набора гликоформ у каждого отдельного гликопротеина. Эти разновидности возникают из-за того, что процесс гликозилирования, в отличие от транскрипционных или трансляционных процессов биосинтеза, не имеет матричного управления и представляет собой процесс посттрансляционного изменения молекулы.

Структура гликозилирования в выбранной части зависит от многих факторов, включая присутствие ферментов гликозилтрансфераз и экзогликозидаз (зависящее от специализации клетки и (или) от степени ее развития), обнаруживаемых в аппарате Гольджи и в эндоплазматической ретикулярной сети клетки.

Процесс гликозилирования зависит также от структуры белка, процесса получения, экспрессии системы "хозяин-векторная ДНК" и от режима культивирования клеток.

2. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ГЛИКАНОВ

Гетерогенность в гликозилировании может быть оценена четырьмя отдельными и взаимодополняющими методами:

- анализ интактного гликопротеина;

- анализ гликопептидов;

- анализ отщепленных гликанов;

- анализ моносахаридов.

В настоящей статье представлены методы и общие требования, применяемые для анализа гликанов в гликопротеинах, содержащих N- и O-связанные гликаны.

Анализ гликанов обычно представляет собой многоступенчатый процесс. Существует большое количество методик анализа гликанов, обусловленное разнообразием и сложностью гликановых структур, числом доступных методик и систем детектирования, а также широким выбором подходов, в зависимости от уровня необходимой информации.

На рисунке 2.1.2.56.-1 представлена схема аналитических методик анализа гликанов, которая может быть использована для выбранного подхода (подходов). Вследствие разнообразия и сложности структуры и происхождения гликанов, доступны различные вариации одних и тех же методик и условий.

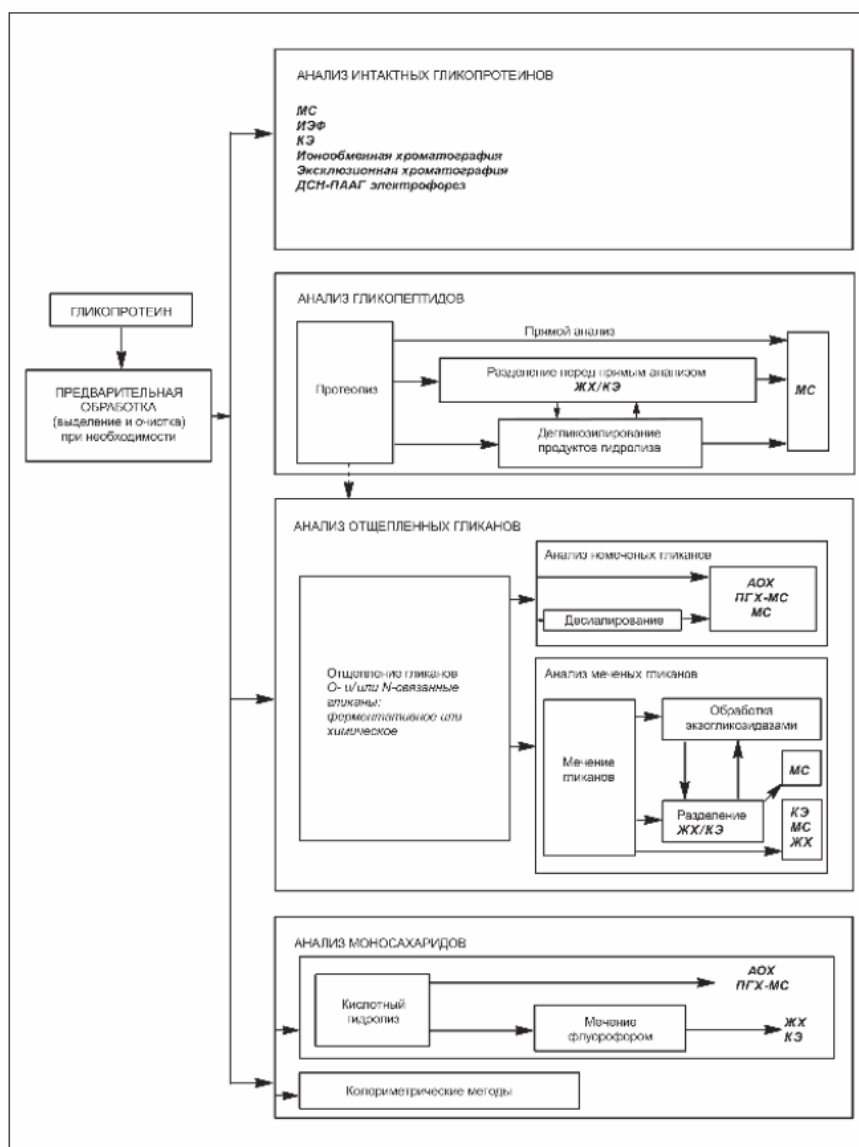


Рисунок 2.1.2.56.-1. - Общая схема методик анализа гликанов. Условные обозначения: КЭ - капиллярный электрофорез; АОХ - анионообменная хроматография при высоких значениях рН с импульсным амперометрическим детектированием; ИЭФ - изоэлектрическое фокусирование; ЖХ - жидкостная хроматография; МС - масс-спектрометрия; ПГХ-хроматография с использованием пористого графитированного углерода; ДСН-ПААГ электрофорез - электрофорез с натрия додецилсульфатом в полиакриламидном геле.

Выделение и очистка. Выделение и очистка могут быть необходимы для анализа

фармацевтических субстанций или для анализа лекарственных форм, содержащих мешающие вспомогательные вещества, и описываются в частных фармакопейных статьях или нормативном документе по качеству.

2.1. АНАЛИЗ ИНТАКТНЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ

Анализ интактного гликопротеина предоставляет информацию о гликозилировании гликопротеина в целом.

В том случае, если молекула крупная и имеет многочисленные положения гликозилирования, этот подход дает ограниченное количество информации.

Могут использоваться такие методы, как капиллярный электрофорез (2.1.2.37) и масс-спектрометрия (2.1.2.51). Методы, с основу которых положены свойства, связанные с размером молекулы, такие как эксклюзионная хроматография (2.1.2.29) и электрофорез с натрия додецилсульфатом в полиакриламидном геле (2.1.2.30), могут предоставлять информацию о состоянии гликозилирования белка. Если степень сialiрования значительно влияет на биологическую активность гликопротеина, то для ее мониторинга могут быть использованы ионообменная хроматография (2.1.2.36), изоэлектрическое фокусирование (2.1.2.38) или капиллярный электрофорез (2.1.2.37). Должна быть выбрана методика, обеспечивающая достоверную корреляцию между степенью сialiрования и биологической активностью продукта.

2.2. АНАЛИЗ ГЛИКОПЕПТИДОВ

Анализ гликопептидов обеспечивает получение информации о свойствах гликозилирования, характерных для данного участка молекулы, степени занятости и о структуре олигосахаридов. Он включает протеолитическое расщепление гликопротеинов. Подходы к расщеплению белкового остова в зависимости от местоположения представлены в общей фармакопейной статье 2.1.2.39. Пептидное картирование.

После протеолиза гликопротеина могут быть выбраны следующие подходы.

Прямой анализ методом масс-спектрометрии (2.1.2.51). Необходимо тщательно следить, чтобы сигнал гликопептида не подавлялся присутствием других пептидов, так как гликопептиды составляют малую долю в общей смеси пептидов и интенсивность сигнала у них меньше, чем у негликозилированных пептидов.

Разделение, предшествующее анализу методом масс-спектрометрии. Эта дополнительная стадия помогает преодолеть проблемы, упомянутые выше. Методы обогащения и фракционирования могут сочетаться с прямым анализом как параллельно, так и последовательно. Такие методы разделения как жидкостная хроматография (2.1.2.28) и капиллярный электрофорез (2.1.2.37) также пригодны. Эти методы могут быть совмещены с методом масс-спектрометрии, позволяя получать результаты в режиме реального времени (on-line).

Дегликозилирование гликопептидов. Сравнение пептидных карт, полученных после протеолитического расщепления интактного гликопротеина и дегликозилированного до или после протеолитического расщепления, дает возможность идентифицировать различные молекулы. Пептидная масса предоставляет информацию о гликозилированных участках и с помощью подсчета разницы масс между интактным и дегликозилированным гликопептидом можно получить информацию о составе и гетерогенности присоединенных гликанов. Способы дегликозилирования белкового остова представлены в разделе 2.3.1 данной общей фармакопейной статьи. Стадия разделения может быть проведена до или после дегликозилирования.

2.3. АНАЛИЗ ОТЩЕПЛЕННЫХ ГЛИКАНОВ

Проведение анализа отщепленных гликанов позволяет получать информацию о многообразных семействах гликанов, связанных с белком (профилирование по характеру ветвления: двойное, тройное или более высокого порядка). На этой стадии определяют также степень сиалирования. В зависимости от выбранного метода, для детектирования гликанов может быть необходима предварительная дериватизация/мечение.

Анализ отщепленных гликанов обычно включает в себя отщепление и выделение гликанов из реакционной смеси, сопровождающиеся с последующим маркированием и (или) дериватизацией гликанов (где это необходимо), после чего гликаны профилируют в соответствии со специфическими свойствами (фракционирование или разделение).

2.3.1. Отщепление гликанов

Выбор метода отщепления гликанов зависит от природы гликопротеина. Выбор реактива, применяемого для отщепления, зависит от выбора типа отщепления и от объема той информации, которая должна быть получена в результате испытания: может применяться ферментативное или химическое отщепление. В таблице 2.1.2.56.-1 представлен неполный перечень реактивов ферментативного отщепления и их субстратная специфичность.

Таблица 2.1.2.56.-1. - Перечень реактивов ферментативного отщепления и их субстратная специфичность

Реактивы	Специфичность
Отщепление N-связанных гликанов	
Пептид-N ⁴ -(N-ацетил-β - глюкозаминил)аспарагинамидаза (КФ <*> 3.5.1.52)	Гидролиз N ⁴ -(ацетил-β -D- глюкозаминил)аспарагиновых остатков, в которых остаток глюкозамина может быть далее гликозилирован, с получением (замещенного) N-ацетил-β -D-глюкозаминиламина и пептида, содержащего остаток аспартата
- Пептид-N-гликозидаза F (PNGase F)	Отщепляет цепь у N-связанного гликана, но не отщепляет цепь N-связанного гликана, в которой присутствует ядро фукозы, связанное по положению (α1-3)
- Пептид-N-гликозидаза A (PNGase A)	Отщепляет цепь у N-связанного гликана, в которой присутствует ядро фукозы, связанное по положению (α1-3)
Маннозил-гликопротеинэндо-β -N-ацетилглюкозаминидаза (КФ <*> 3.2.1.96)	Эндогидролизует блок N, N'-диацетилхитобиозил в гликопептидах и (или) гликопротеинах с высоким содержанием маннозы, содержащих [Man(GlcNAc) ₂]Asn
- Эндо-β -N-ацетилглюкозаминидаза F (эндо F)	Отщепление гибридных и комплексных олигосахаридов с высоким содержанием маннозы
- Эндо-β -N-ацетилглюкозаминидаза H (эндо H)	Отщепление гибридных олигосахаридов с высоким содержанием маннозы

Отщепление O-связанных гликанов

Гликопептид α -N-ацетилгалактозаминидаза (КФ <*> 3.2.1.97) <*>

Гидролизует терминальные участки D-галактозил-N-ацетил- α -D-галактозамина

<*> Код фермента в соответствии с классификацией Международного союза по биохимии и молекулярной биологии (IUBMB).

<*> Данный фермент используется редко из-за своей высокой специфичности к субстрату.

Обычно эффективность расщепления зависит от доступности гликанов в гликопротеине. Следовательно, для увеличения доступности мест гликозилирования белок может быть денатурирован, за исключением случаев, когда необходимо профилировать гликаны по их положению в структуре молекулы (на поверхности или погружены в структуру молекулы протеина).

Для отщепления гликанов могут быть использованы химические реактивы, например, для отщепления по типу β -элиминирования используют гидразин или борогидриды щелочных металлов.

2.3.2. Анализ гликанов

Анализ отщепленных гликанов или их профилирование могут быть осуществлены с помощью методов хроматографии, электрофореза, масс-спектрометрии или комбинирования этих методов. Выбор метода производят в зависимости от природы гликанов и объема необходимой информации.

Анализ гликанов предоставляет информацию о различных видах гликанов, присутствующих в белке (с высоким содержанием маннозы, комплексных, гибридных). Информация об относительных количествах разветвленных структур может быть получена с помощью анализа десалированных гликанов.

Если необходимо разделение в качестве обязательной стадии, то в качестве промежуточных методов используют методы жидкостной хроматографии (2.1.2.28) и капиллярного электрофореза (2.1.2.37). Жидкостная хроматография (2.1.2.28) может применяться как препаративная, со сбором отдельных фракций (обычно требуется мечение), или может быть совмещена непосредственно с масс-спектрометрией (2.1.2.51).

2.3.2.1. Анализ немеченых гликанов

Анализ нативных немеченых гликанов может осуществляться методами анионообменной хроматографии при высоких значениях pH с импульсным амперометрическим детектированием, хроматографии с использованием пористого графитированного углерода, или масс-спектрометрии (2.1.2.51).

Метод анионообменной хроматографии при высоких значениях pH с импульсным амперометрическим детектированием имеет высокую чувствительность, а также позволяет разделять изомеры, отличающиеся по месту связывания. Факторы отклика различных сигналов у олигосахаридов различной структуры неодинаковы. Абсолютное количественное определение гликана затруднительно, кроме случаев, когда доступна информация о библиотеке стандартных образцов олигосахаридов. Количественное определение возможно в сравнении с хорошо

исследованным стандартным образцом испытуемого вещества или путем соотнесения площади пика каждого гликана с общей площадью пиков всех гликанов на профиле.

Хроматография с использованием пористого графитированного углерода может применяться для разделения гликанов в естественном состоянии, поскольку используемые при этом колонки по своей высокой селективности сравнимы с обычно используемыми обращенно-фазными колонками (неполярными). Сочетанное применение методов хроматографии с использованием пористого графитированного углерода и масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением может использоваться для прямого анализа гликана.

2.3.2.2. Анализ маркированных гликанов

Маркирование гликанов

Тип производимого химического изменения (дериватизации) зависит от метода, используемого для детектирования гликанов: УФ или флуоресцентный.

Дериватизация с флуоресцентными метками - наиболее используемый метод для маркирования гликанов по восстанавливающему концу молекулы путем восстановительного аминирования. Одна метка может быть присоединена к каждому одинарному моно- и олигосахариду, позволяя определить молярное количество. В таблице 2.1.2.56.-2 приведен неполный список обычно используемых флуоресцентных маркеров и подходящих аналитических методов.

Таблица 2.1.2.56.-2. - Примеры флуоресцентных меток и подходящих аналитических методов

Название	Аббревиатура	Аналитические методы
2-Аминобензойная кислота	2-AA	Жидкостная хроматография (2.1.2.28), масс-спектрометрия (2.1.2.51)
2-Аминобензамид	2-AB	Жидкостная хроматография (2.1.2.28), масс-спектрометрия (2.1.2.51)
2-Аминопиридин	2-AP	Жидкостная хроматография (2.1.2.28), масс-спектрометрия (2.1.2.51)
2-Амино-9(10Н)-акридинон	AMAC	Гель-электрофорез (2.1.2.30)
Тринатрия 8-аминопирин-1,3,6-трисульфат	APTS	Капиллярный электрофорез (2.1.2.37)

Для детектирования с использованием только масс-спектрометрии (2.1.2.51) также может использоваться предельное метилирование гликанов. Оно основано на метилировании олигосахаридов.

Анализ маркированных гликанов

Маркированные гликаны могут быть проанализированы с помощью таких аналитических методов, как жидкостная хроматография (2.1.2.28), капиллярный электрофорез (2.1.2.37) и масс-спектрометрия (2.1.2.51).

В соответствии со свойствами разделяющихся гликанов, они могут быть профилированы и определены количественно с использованием подходящего маркера с помощью нескольких систем жидкостной хроматографии (2.1.2.28): обращенно-фазная (разделение по гидрофобности),

нормально-фазная (разделение по размеру), и анионообменная (разделение по заряду) жидкостная хроматография.

2.4. АНАЛИЗ МОНОСАХАРИДОВ

Анализ моносахаридов дает информацию о моносахаридной структуре гликопротеина. Анализ может быть выполнен как колориметрическими, так и разделительными методами.

2.4.1. Колориметрические методы

Колориметрические методы, основанные на химическом окрашивании, дают информацию о количестве специфических классов сахаров, таких как сиаловые кислоты, нейтральные сахара и гексозамины.

2.4.2. Методы разделения

Методы разделения позволяют получать количественные данные об общем составе моносахаридов. Перед использованием методов требуется предварительный кислотный гидролиз олигосахаридных цепей интактных гликопротеинов или отщепленных гликанов. Для отщепления сиаловых кислот применяется умеренный кислотный гидролиз или ферментативная обработка. Стадия гидролиза - это значимый источник вариативности, и она требует продукт-специфичной валидации.

Методы разделения и количественного определения моносахаридов включают:

- использование анионообменной хроматографии при высоких значениях pH с импульсным амперометрическим детектированием и хроматографии с использованием пористого графитированного углерода с масс-спектрометрическим детектированием, что позволяет определять мольные количества моносахаридов в естественном состоянии (сиаловые кислоты, нейтральные сахара и альдиты);

- флуорофорное мечение моносахаридов с последующим использованием методов разделения, таких как обращенно-фазная или ионообменная хроматография или капиллярный электрофорез.

3. ОЦЕНКА И АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование и оценка результатов, полученных в ходе анализа гликанов, производится с 3 различными целями:

- подтверждение подлинности индивидуальных структур или групп структур;
- подтверждение соответствия испытуемого образца при качественном анализе;
- подтверждение соответствия испытуемого образца при количественном анализе.

Особые соображения касательно стандартных образцов и методов проведения каждой стадии анализа приведены в [разделах 4](#) и [5](#) соответственно.

3.1. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СТРУКТУР ИЛИ ГРУПП СТРУКТУР

Аналитической мишенью метода анализа гликанов может быть отдельный моносахарид (например, сиаловая кислота, фукоза), определенная олигосахаридная структура (например, тетра-сиалиловый, тетра-антеннальный гликан) или группа структур, имеющая общую аналитическую особенность (например, тетра-сиалиловые гликаны, три-антеннальные гликаны, гликопротеиновые изоформы с одинаковым зарядом). Подтверждение подлинности

аналитической мишени - это важнейший шаг при анализе и оценке результатов, который может быть достигнут абсолютно путем подтверждения молекулярной структуры, или сравнительно - путем сравнения с соответствующим стандартным образцом.

3.1.1. Абсолютное подтверждение подлинности

Абсолютное подтверждение подлинности гликановых структур выполняется обычно во время разработки лекарственного средства, и оно не обязательно является целью рутинного анализа. Подлинность аналитической мишени устанавливают с помощью известного молекулярного свойства молекулы. Такая абсолютная идентификация индивидуальных структур требует многоступенчатых подходов, включающих в себя ферментативные и химические реакции, разделительные методики и on-line или off-line методы детектирования, и обычно использует в качестве основополагающего принципа для подтверждения структуры отношение заряда к массе молекулярного иона, которое определяется подходящим масс-спектрометрическим методом.

3.1.2. Сравнительное определение подлинности

При рутинном применении аналитического метода подлинность аналитической мишени может быть подтверждена путем сравнения со стандартными образцами процесса или пригодности системы. Они могут быть получены из известных хорошо изученных гликопротеинов, которые могут принадлежать тому же классу, что и испытуемый образец (например, фетуин для N-связанных гликопротеинов), или могут быть произведены из хорошо изученной серии испытуемого продукта, которая была определена как стандартный образец. Следующие утверждения применяются к сравнительному определению структурной подлинности:

- в случае подтвержденной высокой воспроизводимости времени удерживания, для корректной интерпретации может быть использовано абсолютное время удерживания;

- в качестве альтернативы, в начале и в конце испытания может быть введен гликановый маркер для проверки любых отклонений времени удерживания; на основе этих эталонных хроматограмм могут быть интерпретированы гликаны испытуемых образцов;

- в случаях, когда стандартный образец для определения всех пиков гликанов в испытуемом образце отсутствует, для контролирования и мечения неизвестных пиков гликанов может использоваться абсолютное или нормализованное время удерживания.

3.2. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ ИСПЫТУЕМОГО ОБРАЗЦА ТРЕБОВАНИЯМ КАЧЕСТВА

На этом этапе определения, аналитические результаты, полученные для испытуемого образца, оцениваются на предмет соответствия спецификации. Обычно это достигается путем сравнения с данными, полученными при параллельном испытании соответствующего стандартного образца. При оценке данных необходимо:

- для проверки пригодности системы установить, что аналитический результат, полученный при использовании стандартного образца, соизмерим с ожидаемым результатом; например, при профилировании гликанов это будет достигнуто путем сравнения профиля стандартного образца с представленным профилем образца, полученным при создании этого стандартного образца и с помощью подтверждения всех критериев пригодности системы;

- доказать сходство профилей стандартного образца и испытуемого образца, используя любые специфические критерии пригодности, указанные в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

3.3. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ ИСПЫТУЕМОГО ОБРАЗЦА ТРЕБОВАНИЯМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА

3.3.1. Количественное определение содержания анализируемого вещества и представление результатов

В некоторых случаях, например, при определении сиаловой кислоты или других моносахаридов, данные предоставляют в виде молярного соотношения сиаловой кислоты к гликопротеину. Данные рассчитывают с учетом стандартного образца сиаловой кислоты и валидированного метода определения белка. Может быть использован как метод внутреннего стандарта, так и метод внешнего стандарта (2.1.2.36).

3.3.2. Способы количественного выражения профиля разделения

Профили или схемы распределения могут быть представлены в численной форме многими способами, включая методику нормализации; процент содержания каждой аналитической мишени, например, части гликана, рассчитывают путем определения отклика части гликана как процентную составляющую общего отклика всех частей, не учитывая отклики растворителей, других добавленных реактивов и сигналов ниже неучитываемого предела. Кроме того, могут использоваться такие численные выражения, как Z число, которые специфичны методу и продукту, и описаны в частных фармакопейных статьях.

4. СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Стандартные образцы для анализа гликанов используют в двух целях: проверка пригодности системы и подтверждение соответствия испытываемого образца специфицированным требованиям.

Стандартными образцами, используемыми для проверки пригодности системы, могут быть:

- стандартный образец испытываемого вещества;
- олигосахаридная цепь, отщепленная от полностью изученного стандартного образца испытываемого вещества;
- хорошо изученные олигосахаридные цепи, отщепленные от гликопротеинов (например, фетуин, IgG);
- производные гликанов (меченые гликаны), для которых подтверждена подлинность и чистота (количественное содержание).

Стандартный образец, используемый для получения заключения о соответствии испытываемого гликопротеина, представляет собой препарат из испытываемых веществ. Методики анализа гликанов, описанные в частных фармакопейных статьях, предписывают использование стандартного образца для испытываемого вещества, для которого валидирована методика анализа.

5. ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИК И ИХ ВАЛИДАЦИЯ

В данном разделе представлены способы оценки исполнения метода в целом, при его разработке. Степень разработки метода и аналитическая валидация выбирается на основе их пригодности для определенного продукта. В зависимости от выбранного метода, для анализа гликанов необходимы определенные действия, например как:

- выделение и очистка (или деминерализация) гликопротеина;
- ферментативная (или химическая) обработка гликопротеина с целью избирательного отщепления от "опорного" белка только N- или только O-связанных гликанов;

- выделение и очистка отщепленных гликанов;
- контроль отщепленной сиаловой кислоты и моносахаридных остатков;
- хромофорное мечение отщепленных гликанов;
- разделение гликанов, нативных или флуоресцентно-меченных;
- идентификация и количественное определение гликанов (например, вычисление Z числа);
- определение положений связывания на основании относительных количеств гликозилированных и негликозилированных пептидов.

Выделение и очистка белков. Для удаления мешающих веществ (например, вспомогательные вещества, соли) могут понадобиться выделение и очистка гликопротеинов из матрицы, что при необходимости, описывают в частной фармакопейной статье. Методики очистки должны быть валидированы на предмет воспроизводимости, чтобы гарантировать постоянство количественной открываемости белка.

Отщепление и выделение олигосахаридов. Подход, выбранный для отщепления гликанов, зависит от анализируемых белков и основан на типе гликозилирования, т.е. N- или O-связанное гликозилирование. Применение не указанных в фармакопее методов отщепления гликанов возможно только после оптимизации этих методов с целью подтверждения количественного профилирования всех гликановых частей молекулы. Оптимизированы должны быть все факторы, которые обладают существенным влиянием на эффективность отщепления, например: относительная концентрация фермент/белок, температура, течение реакции во времени, денатурирование белка до начала отщепления.

Следует отметить, что ферментативная/химическая реакция не должна изменять строение гликана, например, не должна разрушать остатки сиаловой кислоты. Там, где присутствует более одного положения гликозилирования, при ферментативной обработке должны пропорционально отщепляться все фрагменты олигосахаридов, присоединенные к белку, независимо от их структуры и своего конкретного места в белке. Должна быть подтверждена открываемость всех гликановых составляющих из реакционной смеси.

Дериватизация отщепленных гликанов. Дериватизацию обычно выполняют в соответствии с методиками, не описанными в фармакопее. По этой причине повторная дериватизация всех гликановых групп должна верифицироваться, что может быть достигнуто при оптимизации условий реакций, таких как количество реактивов дериватизации, температура и время реакции. Реакция дериватизации не должна изменять строение гликана, например не должна разрушать остаток сиаловой кислоты.

Разделение, идентификация и проверка пригодности системы. Методы, применяемые для анализа гликанов, должны быть способны детектировать и разделять различные гликановые части молекулы, обеспечивая надежную идентификацию и количественный анализ гликанов.

Критерии приемлемости для проверки пригодности системы, а также расщепления, открываемости и анализа гликанов, зависят от критических параметров испытания, которые влияют на конечный результат.

Сравнение гликановых профилей испытуемого образца и стандартного образца, полученных в одинаковых условиях, является параметром для оценки правильности выполнения аналитической методики. Для дальнейшего подтверждения полученных результатов, анализы могут быть повторно проведены с помощью независимого метода. Использование стандартного образца (например, стандартный образец испытуемого вещества, маркер гликана для проверки пригодности системы) является необходимым для установления параметров пригодности

системы и валидации аналитической методики.

Воспроизводимость результатов количественного определения (например, расчет Z числа) гликана должна быть подтверждена.

Определение положений связывания, на основании относительных количеств гликозилированных и негликозилированных пептидов. В том случае, если степень гликозилирования оценивается путем сравнения содержания гликозилированных и негликозилированных пептидов после ферментативного расщепления, должна быть доказана воспроизводимость отщепления для обеих форм пептида.

6. СХЕМА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ АНАЛИЗЕ ГЛИКАНОВ

Эта система принятия решений приводится для информации и не является обязательной частью фармакопеи.

Выбор методик, используемых для анализа гликанов, производится в соответствии с тем объемом данных, который необходим для подтверждения качества гликопротеина и происходит на стадии разработки продукта.

Схема выбора методики для проведения анализа гликанов представлена на рисунке 2.1.2.56.-2.

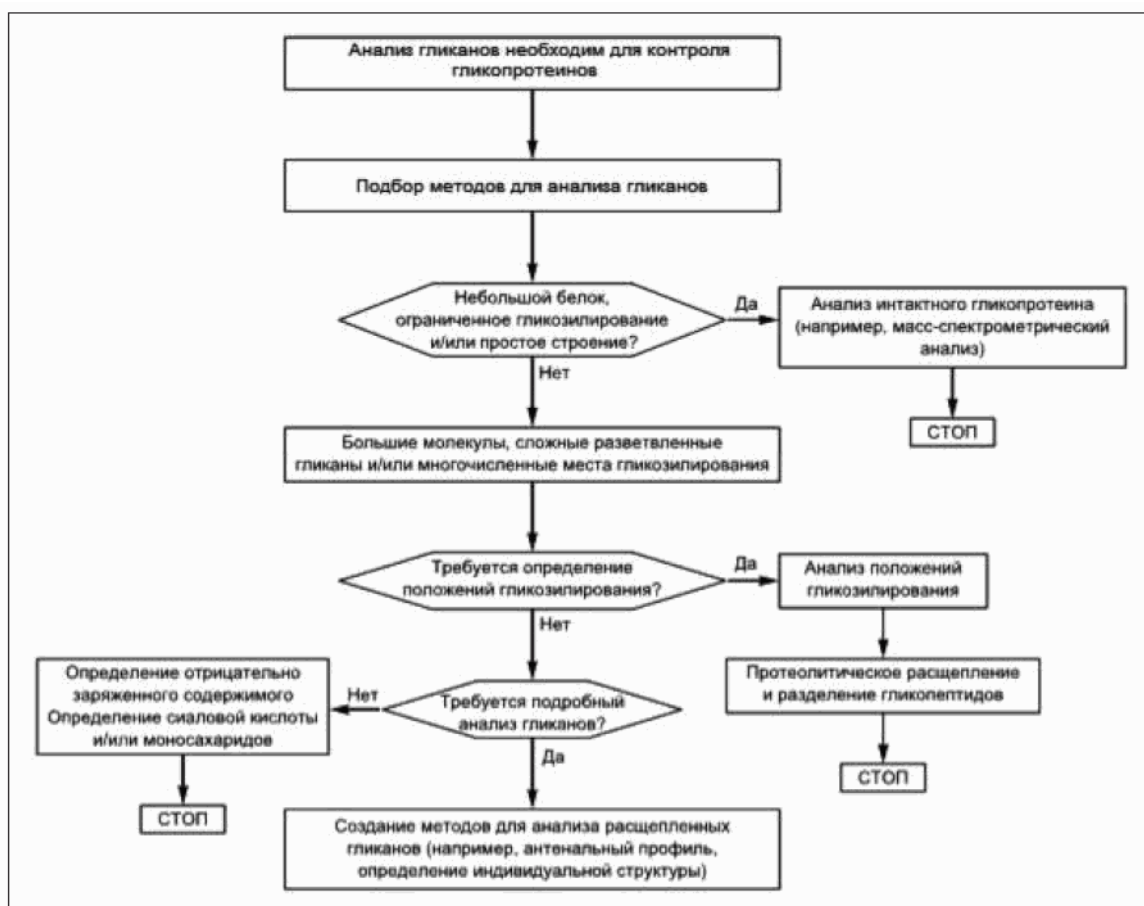


Рисунок 2.1.2.56.-2. - Схема выбора методики для проведения анализа гликанов

201020057-2022

2.1.2.57. Вольтамперметрическое титрование

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Конечная точка титрования при вольтамперметрическом титровании представляет собой величину изменения напряжения, измеренного между двумя электродами (одним индикаторным электродом и одним электродом сравнения, или двумя индикаторными электродами), погруженными в испытуемый раствор при поддержании постоянного тока, как функцию количества прибавленного титранта.

Прибор. Прибор состоит из регулируемого источника тока и вольтметра; система детектирования обычно включает индикаторный электрод (например, платиновый электрод, электрод с вращающимися дисками или угольный электрод) и второй электрод (например, платиновый электрод, электрод с вращающимися дисками или угольный электрод).

Методика. Настраивают ток на индикаторном электроде, как указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, и строят график зависимости начального напряжения и значений, полученных при титровании, от количества прибавленного титранта. Прибавляют титрант не менее чем тремя последовательными количествами, равными в сумме около 80% от теоретического значения объема титранта, соответствующего предполагаемой точке эквивалентности. Данные трех значений напряжения должны находиться на одной прямой. Продолжают титрование после достижения предполагаемой точки эквивалентности не менее чем тремя последовательными порциями. Полученные значения напряжения должны находиться на другой прямой. Точка пересечения двух прямых будет соответствовать конечной точке титрования.

При использовании системы вольтамперметрического титрования с двумя индикаторными электродами записывают кривую титрования, по которой устанавливают конечную точку титрования.

201020058-2022

2.1.2.58. Автоматический элементный анализ

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Метод автоматического элементного анализа основан на высокотемпературном (от 1100 °C до 1800 °C) окислительном разложении исследуемых веществ с последующим хроматографическим определением компонентов образовавшейся газовой смеси.

Для определения содержания элементов C, H, N и S в субстанциях для фармацевтического применения проводят высокотемпературное окислительное разложение в потоке гелия, либо его смеси с кислородом в присутствии катализатора окисления. Последующее восстановление, как правило, протекает в присутствии катализатора и определение образующихся продуктов: углерода в виде CO₂, водорода в виде H₂O, азота в виде N₂, серы в виде SO₂, кислорода в виде CO, соответствующих определяемым элементам, проводят методом газовой хроматографии.

Метод автоматического элементного анализа может быть использован для установления эмпирических формул вещества, в состав молекул которого входят: углерод (C), водород (H), азот (N), сера (S), а в ряде случаев и кислород (O) на основании данных элементного анализа на любой из этих элементов. Метод используется на этапе фармацевтической разработки с целью идентификации активной фармацевтической субстанции по молекулярной формуле вещества.

Метод автоматического элементного анализа может быть применен и для определения массовой доли углерода, водорода, азота, серы и кислорода в испытуемых образцах.

В качестве катализатора окисления обычно используют меди (II) оксид (CuO) с добавкой ванадия (V) оксида (V₂O₅) или посеребренного кобальта (II, III) оксида (Co₃O₄). В качестве

катализатора восстановления используют электролитическую медь.

Для поглощения углерода и серы диоксидов (CO_2 и SO_2) используют ловушки со смесью натрия гидроксида и кальция гидроксида, воды - ловушки с магния перхлоратом или освобождаются от воды в соединительных трубках. Метод применим для анализа образцов как в твердом, так и жидком состоянии.

ОБОРУДОВАНИЕ

Определение проводят на приборе - элементном анализаторе, основными составными частями которого являются:

- электронные микровесы или ультрамикровесы;
- узел (блок) ввода пробы - автодозатор капсулированных (запечатанных в контейнеры из оловянной фольги) проб анализируемых образцов;
- окислительный и восстановительный реакторы, помещенные в электропечь;
- ловушки (поглотители);
- хроматографическая колонка;
- детектор по теплопроводности или пламенно-фотометрический, или изотопный масс-спектрометр;
- система для обработки данных и управления прибором.

МЕТОДИКА

При анализе испытуемых образцов твердом или жидком состоянии используют дозаторы для твердых или жидких проб.

В качестве стандартных образцов используют подходящие стандартные образцы для микроанализа с установленным содержанием элементов, например: ацетанилид, цистеин, метионин.

Точные навески стандартного образца для микроанализа или активной фармацевтической субстанции, взятые в соответствии с рекомендациями производителя прибора, помещают в предварительно взвешенные пустые оловянные контейнеры. Запечатывают контейнеры с помощью специального устройства, взвешивают капсулированные образцы и помещают в кассету автодозатора. При увеличении количества катализаторов окисления и восстановления навеска может быть увеличена в 5 - 10 раз, при этом точность взвешивания может составлять 0,01 мг.

Проводят контрольный опыт, для чего с помощью автодозатора в реактор помещают 3 пустых оловянных контейнера, регистрируют содержание определяемого элемента для каждого из них.

Затем последовательно сжигают по 3 - 4 навески капсулированных образцов (стандартного и испытуемого).

По полученным значениям площадей пиков стандартных образцов с учетом значения контрольного опыта автоматически строится калибровочный график и рассчитывается поправочный коэффициент K к площади пика определяемого элемента по формуле:

$$K = \frac{y \cdot a_o}{(S_o - S_k) \cdot 100},$$

где: y - содержание определяемого элемента в стандартном образце для микроанализа, в процентах;

S_o - площадь пика на хроматограмме стандартного образца для микроанализа;

S_k - площадь пика на хроматограмме контрольного образца;

a_o - навеска стандартного образца для микроанализа, в миллиграммах.

Содержание определяемого элемента в испытуемом образце в процентах ($X_э$) автоматически рассчитывается по формуле:

$$X_э = \frac{(S - S_k) \cdot K \cdot 100}{a},$$

где: S - площадь пика на хроматограмме испытуемого образца;

a - навеска испытуемого образца, в миллиграммах.

Соотношения: углерод/азот (C/N), углерод/водород (C/H), углерод/сера (C/S), углерод/кислород (C/O) рассчитываются автоматически.

Навеску испытуемого образца, по возможности, выбирают такой, чтобы количество определяемого элемента, образовавшееся в результате сжигания его навески, было близко к количеству, образующемуся при сжигании навески стандартного образца для микроанализа.

2.1.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

В данном разделе представлены методики проведения качественных реакций на ионы, функциональные группы и отдельные группы веществ.

201030001-2019

2.1.3.1. Качественные реакции

АЛКАЛОИДЫ

а) Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют хлороводородную кислоту разбавленную Р до кислой реакции раствора (2.1.2.4), затем добавляют 1 мл раствора калия йодвисмутата Р; тотчас образуется осадок оранжевого или оранжево-красного цвета.

б) 1,0 г измельченного растительного сырья помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25 мл 1% (об/об) хлороводородной кислоты Р и нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют извлечение через бумажный фильтр. К 1 мл фильтрата прибавляют по 1 мл раствора 10 мг/мл фосфорномолибденовой кислоты Р в воде Р; образуется желтоватый осадок, который через некоторое время приобретает синюю или зеленую окраску.

в) К 1 мл фильтрата, полученного в испытании (б), прибавляют 1 мл раствора 10 г/л фосфорновольфрамовой кислоты Р в воде Р; образуется осадок почти белого цвета.

АЛЮМИНИЙ

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и около 0,5 мл реактива тиацетамида Р; осадок не образуется. Затем по каплям прибавляют раствор натрия гидроксида разбавленный Р; образуется студенистый осадок белого цвета, растворяющийся при последующем добавлении раствора натрия гидроксида разбавленного Р. К полученному раствору постепенно прибавляют раствор аммония хлорида Р; вновь образуется студенистый белый осадок.

АМИНЫ ПЕРВИЧНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ

Испытуемый раствор, указанный в частной фармакопейной статье, подкисляют хлороводородной кислотой разбавленной Р, прибавляют 0,2 мл раствора натрия нитрита Р и через 1 - 2 мин добавляют 1 мл раствора бета-нафтола Р; появляется интенсивное оранжевое или красное окрашивание и, как правило, образуется осадок такого же цвета.

АММОНИЯ СОЛИ

К испытуемому раствору, указанному в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,2 г магния оксида Р. Через полученную смесь пропускают поток воздуха и направляют образующийся при этом газ в смесь 1 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и 0,05 мл раствора метилового красного Р; окраска индикатора становится желтой. Затем прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л натрия кобальтинитрита Р; образуется осадок желтого цвета.

АММОНИЯ СОЛИ И СОЛИ ЛЕТУЧИХ ОСНОВАНИЙ

Около 20 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. При нагревании раствора выделяются пары аммиака и летучих оснований, обнаруживаемые по запаху и щелочной реакции (2.1.2.4).

АЦЕТАТЫ

а) Испытуемый образец нагревают с равным количеством щавелевой кислоты Р; выделяется уксусная кислота, обнаруживаемая по запаху и кислой реакции (2.1.2.4.).

б) Около 30 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл воды Р. К полученному раствору или к 3 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, последовательно прибавляют 0,25 мл раствора лантана нитрата Р, 0,1 мл 0,05 М раствора йода и 0,05 мл раствора аммиака разбавленного Р2. Смесь осторожно нагревают до кипения; в течение нескольких минут образуется синий осадок или появляется темно-синее окрашивание.

в) К 2 мл нейтрального раствора испытуемого образца, содержащего от 20 мг до 60 мг ацетат-иона (CH_3COO^-), прибавляют 0,2 мл раствора 30 г/л железа (III) хлорида Р; появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при прибавлении разбавленных минеральных кислот.

г) 2 мл раствора испытуемого образца, содержащего от 20 мг до 60 мг ацетат-иона (CH_3COO^-), нагревают с равным количеством серной кислоты Р и 0,5 мл 96% этанола Р; образуется этилацетат, обнаруживаемый по запаху.

АЦЕТИЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Около 15 мг испытуемого образца или навеску испытуемого образца, указанное в частной

фармакопейной статье, помещают в пробирку с наружным диаметром 18 мм, прибавляют 0,15 мл фосфорной кислоты Р. Пробирку закрывают пробкой, через которую пропущена небольшая пробирка длиной около 100 мм и наружным диаметром 10 мм, содержащая воду Р и выполняющая роль холодильника. На внешнюю поверхность меньшей пробирки помещают 1 каплю раствора лантана нитрата Р. Если субстанция относительно легко гидролизуется, устройство помещают на 5 мин в водяную баню, затем вынимают меньшую пробирку. Каплю снимают и смешивают на фарфоровой пластинке с 0,05 мл 0,01 М раствора йода. На край капли наносят 0,05 мл раствора аммиака разбавленного Р2; через 1 - 2 мин в месте соединения двух капель появляется синее окрашивание, которое усиливается и сохраняется в течение короткого промежутка времени.

Для трудногидролизующихся субстанций смесь медленно нагревают на открытом пламени до кипения и выполняют испытание в соответствии с вышеприведенными указаниями.

БАРБИТУРАТЫ (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ АЗОТЗАМЕЩЕННЫХ)

Около 5 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл метанола Р, прибавляют 0,1 мл раствора, содержащего 100 г/л кобальта нитрата Р и 100 г/л кальция хлорида Р, перемешивают и добавляют при встряхивании 0,1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р; появляется фиолетово-синее окрашивание и осадок.

БЕНЗОАТЫ

а) К 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида Р1; образуется бледно-желтый осадок, растворимый в эфире Р.

б) 0,2 г испытуемого образца, при необходимости обработанного в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье, помещают в пробирку, смачивают 0,2 мл или 0,3 мл серной кислоты Р и осторожно нагревают дно пробирки; на внутренних стенках пробирки появляется белый налет.

в) 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл хлороводородной кислоты Р; образуется осадок, который после перекристаллизации из теплой воды Р и высушивания в вакууме имеет температуру плавления (2.1.2.14.) от 120 °С до 124 °С.

БРОМИДЫ

а) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 3 мг бромид-иона (Br⁻), растворяют в 2 мл воды Р. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, подкисляют азотной кислотой разбавленной Р, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата Р1, перемешивают и отстаивают; образуется светло-желтый творожистый осадок. Осадок отделяют центрифугированием и промывают тремя порциями воды Р по 1 мл. Данные операции проводят быстро в защищенном от яркого света месте. При этом надосадочная жидкость может иметь опалесценцию. Полученный осадок суспендируют в 2 мл воды Р и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака Р; осадок медленно растворяется,

б) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 5 мг бромид-иона (Br⁻) или указанную в частной фармакопейной статье, помещают в небольшую пробирку, прибавляют 0,25 мл воды Р, около 75 мг свинца диоксида Р, 0,25 мл уксусной кислоты Р и осторожно встряхивают. Верхнюю внутреннюю часть пробирки высушивают с помощью фильтровальной бумаги и оставляют на 5 мин. Полоску фильтровальной бумаги необходимого размера пропитывают, погружая ее конец в каплю раствора фуксина обесцвеченного Р, и тотчас помещают пропитанную часть в пробирку. В течение 10 с на нижнем конце фильтровальной бумаги появляется фиолетовое окрашивание, которое четко отличается от красной окраски фуксина, наблюдаемой в верхней

пропитанной части полоски бумаги.

в) К 1 мл раствора испытуемого образца, содержащего от 2 мг до 30 мг бромид-иона (Br^-), прибавляют 1 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р, 0,5 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л хлорамина Р, 1 мл хлороформа Р и встряхивают; хлороформный слой приобретает желто-бурую окраску.

ВИСМУТ

а) К 0,5 г испытуемого образца прибавляют 10 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, кипятят в течение 1 мин, охлаждают и, при необходимости, фильтруют. К 1 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды Р; образуется белый или светло-желтый осадок, цвет которого после добавления от 0,05 мл до 0,1 мл раствора натрия сульфида Р изменяется на коричневый.

б) К 45 мг испытуемого образца прибавляют 10 мл азотной кислоты разбавленной Р. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, кипятят в течение 1 мин, охлаждают и, при необходимости, фильтруют. К 5 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора 100 г/л тиомочевины Р; появляется желтовато-оранжевое окрашивание или оранжевый осадок. Затем добавляют 4 мл раствора 25 г/л натрия фторида Р; раствор не обесцвечивается в течение 30 мин.

ЖЕЛЕЗО

а) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 10 мг железо-иона (Fe^{2+}), растворяют в 1 мл воды Р. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл раствора калия феррицианида Р; образуется синий осадок, не растворяющийся при добавлении 5 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р.

б) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 1 мг железо-иона (Fe^{3+}), растворяют в 30 мл воды Р. К полученному раствору или к 3 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и 1 мл раствора калия тиоционата Р; появляется красное окрашивание. Отбирают две порции полученного раствора по 1 мл. К одной порции прибавляют 5 мл изоамилового спирта Р или 5 мл эфира Р, встряхивают и оставляют до расслоения; органический слой окрашивается в розовый цвет. К другой порции прибавляют 2 мл раствора ртути хлорида Р; красное окрашивание раствора исчезает.

в) Навеску испытуемого образца, эквивалентную не менее 1 мг железо-иона (Fe^{3+}), растворяют в 1 мл воды Р. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл раствора калия ферроцианида Р; образуется синий осадок, не растворяющийся при добавлении 5 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р.

ЙОДИДЫ

а) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 4 мг йодид-иона (I^-), растворяют в 2 мл воды Р. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, подкисляют азотной кислотой разбавленной Р, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата Р1, перемешивают и оставляют до образования светло-желтого творожистого осадка. Осадок отделяют центрифугированием и промывают тремя порциями воды Р по 1 мл. Данную операцию проводят быстро, защищая от яркого света. При этом надосадочная жидкость может иметь опалесценцию. Осадок суспендируют в 2 мл воды Р и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака Р; осадок не растворяется.

б) К 0,2 мл раствора испытуемого образца, содержащего около 5 мг йодид-иона (I^-) в 1 мл,

или к 0,2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл серной кислоты разбавленной Р, 0,1 мл раствора калия дихромата Р, 2 мл воды Р, 2 мл хлороформа Р, встряхивают в течение нескольких секунд и оставляют до расслоения; хлороформный слой приобретает фиолетовую или фиолетово-красную окраску.

КАЛИЙ

а) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл раствора натрия карбоната Р и нагревают; осадок не образуется. К горячему раствору прибавляют 0,05 мл раствора натрия сульфида Р; осадок не образуется. Раствор охлаждают на ледяной бане, добавляют 2 мл раствора 150 г/л винной кислоты Р и отстаивают; образуется белый кристаллический осадок.

б) Около 40 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл воды Р. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р и 1 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л натрия кобальтинитрита Р; тотчас образуется осадок желтого или оранжево-желтого цвета.

в) Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассмотрении через синее стекло - в пурпурно-красный цвет.

КАЛЬЦИЙ

а) К 0,2 мл нейтрального раствора испытуемого образца, содержащего около 0,2 мг кальций-иона (Ca^{2+}) в 1 мл, или к 0,2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл раствора 2 г/л глиоксальгидроксианила Р в 96% этаноле Р, 0,2 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 0,2 мл раствора натрия карбоната Р. Смесь встряхивают с 1 мл или 2 мл хлороформа Р и добавляют от 1 мл до 2 мл воды Р; хлороформный слой окрашивается в красный цвет.

б) Около 20 мг испытуемого образца или навеску испытуемого образца указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в 5 мл уксусной кислоты Р. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл раствора калия ферроцианида Р; раствор остается прозрачным. К раствору прибавляют около 50 мг аммония хлорида Р; образуется белый кристаллический осадок.

в) К 1 мл раствора испытуемого образца, содержащего от 2 мг до 20 мг кальций-иона (Ca^{2+}), прибавляют 1 мл раствора 40 г/л аммония оксалата Р. Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разбавленной Р и растворе аммиака Р, но растворимый в разбавленных минеральных кислотах.

г) Соль кальция, смоченная хлороводородной кислотой Р и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в оранжево-красный цвет.

КАРБОНАТЫ И ГИДРОКАРБОНАТЫ

а) 0,1 г испытуемого образца помещают в пробирку и суспендируют в 2 мл воды Р. К полученной суспензии или к 2 мл суспензии, указанной в частной фармакопейной статье, прибавляют 3 мл уксусной кислоты разбавленной Р. Пробирку тотчас закрывают притертой пробкой со стеклянной трубкой, дважды изогнутой под прямым углом; наблюдается бурное выделение пузырьков газа без цвета и запаха. Пробирку осторожно нагревают и пропускают выделяющийся газ через 5 мл раствора бария гидроксида Р; образуется белый осадок, растворяющийся при прибавлении избытка хлороводородной кислоты Р1.

б) 0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл насыщенного раствора магния сульфата Р; образуется белый осадок (в отличие от

гидрокарбонатов, растворы которых образуют осадок только при кипячении смеси).

ПРИМЕЧАНИЕ. Для получения насыщенного раствора магния сульфата к 100 г магния сульфата Р прибавляют 100 мл воды Р и оставляют на 24 ч при частом встряхивании. Раствор фильтруют.

в) 0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина Р; появляется красное окрашивание (в отличие от гидрокарбонатов, растворы которых остаются бесцветными).

КСАНТИНЫ

К навеске испытуемого образца, указанной в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,1 мл раствора пероксида водорода концентрированного Р, 0,3 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и упаривают на водяной бане до получения сухого желтовато-красного остатка. К остатку прибавляют 0,1 мл аммиака разбавленного Р₂; цвет остатка изменяется на красно-фиолетовый.

ЛАКТАТЫ

Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 5 мг молочной кислоты, растворяют в 5 мл воды Р. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл бромной воды Р, 0,5 мл серной кислоты разбавленной Р и нагревают на водяной бане, периодически перемешивая стеклянной палочкой, до обесцвечивания раствора. Затем добавляют 4 г аммония сульфата Р и перемешивают, после чего прибавляют по каплям, не перемешивая, 0,2 мл раствора 100 г/л натрия нитропруссиды Р в серной кислоте разбавленной Р, осторожно добавляют, также не перемешивая, 1 мл раствора аммиака концентрированного Р и отстаивают в течение 30 мин; на границе раздела двух слоев образуется темно-зеленое кольцо.

МАГНИЙ

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл раствора аммиака разбавленного Р₁; образуется белый осадок, растворяющийся при добавлении 1 мл аммония раствора хлорида Р. Затем к нему прибавляют 1 мл раствора динатрия гидрофосфата Р; образуется белый кристаллический осадок.

МЫШЬЯК

а) 5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, нагревают на водяной бане с равным объемом реактива гипофосфита Р; образуется коричневый осадок.

б) К 0,3 мл раствора испытуемого образца, содержащего около 30 мг арсенит-иона (AsO_3^{3-}), прибавляют 0,5 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и 0,1 мл раствора натрия сульфида Р; образуется желтый осадок, нерастворимый в хлороводородной кислоте концентрированной Р и растворимый в растворе аммиака Р.

в) К 0,3 мл раствора испытуемого образца, содержащего около 1 мг арсенат-иона (AsO_4^{3-}), прибавляют по 1 мл раствора 100 г/л аммония хлорида Р, раствора аммиака Р и раствора 100 г/л магния сульфата Р; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в хлороводородной кислоте разбавленной Р (в отличие от арсенитов).

НАТРИЙ

а) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 2 мл раствора 150 г/л калия карбоната Р и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пиромоната Р и нагревают до кипения, затем охлаждают на ледяной бане и, при необходимости, протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

б) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 2 мг натрий-иона (Na^+), растворяют в 0,5 мл воды Р. К полученному раствору или к 0,5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1,5 мл реактива метоксибензилуксусной кислоты Р, охлаждают на ледяной бане в течение 30 мин; образуется объемный белый кристаллический осадок. Смесь помещают в воду при температуре 20 °С и перемешивают в течение 5 мин; осадок не исчезает. К смеси добавляют 1 мл раствора аммиака разбавленного Р1; осадок полностью растворяется. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора аммония карбоната Р; осадок не образуется.

в) Соль натрия, смоченная хлороводородной кислотой Р и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

НИТРАТЫ

Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 1 мг нитрат-иона (NO_3^-) или указанную в частной фармакопейной статье, прибавляют к смеси 0,1 мл нитробензола Р, 0,2 мл серной кислоты Р и через 5 мин охлаждают на ледяной бане. Продолжая охлаждение медленно при перемешивании прибавляют 5 мл воды Р, затем 5 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р, 5 мл ацетона Р, встряхивают и отстаивают; верхний слой приобретает темно-фиолетовую окраску.

НИТРИТЫ

Несколько кристаллов феназона Р растворяют в фарфоровой чашке в 0,1 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р, прибавляют 0,1 мл раствора, содержащего около 1 мг нитрит-иона (NO_2^-); появляется зеленое окрашивание (в отличие от нитратов).

РТУТЬ

а) Около 0,1 мл раствора испытуемого образца помещают на тщательно очищенную поверхность медной фольги; появляется темно-серое пятно, которое при натирании становится блестящим. Фольгу сушат и нагревают в пробирке; пятно исчезает.

б) К раствору, указанному в частной фармакопейной статье, прибавляют раствор натрия гидроксида разбавленный Р до сильнощелочной среды (2.1.2.4.); образуется плотный осадок желтого цвета (соли ртути).

в) К 1 мл раствора испытуемого образца, содержащего от 10 мг до 30 мг ртуть-иона (Hg^{2+}), прибавляют осторожно по каплям раствор калия йодида Р; образуется красный осадок, растворяющийся в избытке данного реактива.

САЛИЦИЛАТЫ

а) К 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида Р1; появляется фиолетовое окрашивание, не исчезающее после добавления 0,1 мл уксусной кислоты Р.

б) 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р. К полученному раствору или к 10

мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл хлороводородной кислоты Р. Полученный осадок после перекристаллизации из горячей воды Р и высушивания в вакууме имеет температуру плавления (2.1.2.14.) от 156 °С до 161 °С.

СВИНЕЦ

а) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 мл уксусной кислоты Р. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 2 мл раствора калия хромата Р; образуется желтый осадок, растворяющийся при добавлении 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р.

б) 50 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл уксусной кислоты Р. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 10 мл воды Р и 0,2 мл раствора калия йодида Р; образуется желтый осадок. Смесь кипятят в течение 1 - 2 мин; осадок растворяется. Раствор охлаждают, при этом вновь образуется осадок в виде блестящих желтых пластинок.

СЕРЕБРО

Около 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл воды Р. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,3 мл хлороводородной кислоты Р1; образуется белый творожистый осадок, растворяющийся при добавлении 3 мл раствора аммиака разбавленного Р1.

СИЛИКАТЫ

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, смешивают в свинцовом или платиновом тигле с помощью медной проволоки примерно с 10 мг натрия фторида Р и несколькими каплями серной кислоты Р до образования тонкодисперсной суспензии. Тигель накрывают тонкой прозрачной полимерной пластинкой с висящей каплей воды Р и осторожно нагревают; через короткий промежуток времени вокруг капли воды быстро появляется белое кольцо.

СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

К 30 мг испытуемого образца или навеске испытуемого образца, указанной в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл раствора 70 г/л гидроксиламина гидрохлорида Р в метаноле Р, 0,5 мл раствора 100 г/л калия гидроксида Р в 96% этаноле Р, нагревают до кипения, охлаждают, подкисляют хлороводородной кислотой разбавленной Р, прибавляют 0,2 мл разбавленного в десять раз раствора железа (III) хлорида Р; появляется синевато-красное или красное окрашивание.

СУЛЬФАТЫ

а) Около 45 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 1 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и 1 мл раствора бария хлорида Р1; образуется белый осадок.

б) К суспензии, полученной в результате реакции (а), прибавляют 0,1 мл 0,05 М раствора йода; желтая окраска йода не исчезает (в отличие от сульфитов и дитионитов), но обесцвечивается при прибавлении по каплям раствора олова хлорида Р (в отличие от йодатов). Смесь кипятят; осадок не окрашивается (в отличие от селенатов и вольфрамов).

СУЛЬФИТЫ

К 2 мл раствора испытуемого образца, содержащего от 10 мг до 30 мг сульфит-иона (SO_3^{2-}), прибавляют 2 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и встряхивают; постепенно выделяется серы диоксид, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.

СУРЬМА

Около 10 мг испытуемого образца растворяют, осторожно нагревая в растворе 0,5 г калия-натрия тартрата Р в 10 мл воды Р, и охлаждают. К 2 мл полученного раствора или раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют по каплям раствор натрия сульфида Р; образуется оранжево-красный осадок, растворяющийся при добавлении раствора натрия гидроксида разбавленного Р.

ТАРТРАТЫ

а) Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,05 мл раствора 10 г/л железа (II) сульфата Р и 0,05 мл раствора пероксида водорода разбавленного Р; появляется неустойчивое желтое окрашивание. После обесцвечивания раствора к нему прибавляют по каплям натрия гидроксида раствор разбавленный Р; появляется фиолетовое или пурпурное окрашивание.

б) К 0,1 мл раствора испытуемого образца, содержащего около 15 мг/мл винной кислоты, или к 0,1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,1 мл раствора 100 г/л калия бромида Р, 0,1 мл раствора 20 г/л резорцина Р, 3 мл серной кислоты Р и нагревают на водяной бане в течение 5 - 10 мин; появляется темно-синее окрашивание. Раствор охлаждают и вливают в воду Р; окраска раствора изменяется на красную.

ФОСФАТЫ (ОРТОФОСФАТЫ)

а) К 5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, при необходимости, нейтрализованного, прибавляют 5 мл серебра нитрата раствора Р1; образуется желтый осадок, цвет которого не изменяется при кипячении и который растворяется при добавлении раствора аммиака Р.

б) К 1 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 2 мл молибденованадиевого реактива Р и перемешивают; появляется желтое окрашивание.

ХЛОРИДЫ

а) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 2 мг хлорид-иона (Cl^-), растворяют в 2 мл воды Р. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, подкисляют азотной кислотой разбавленной Р, прибавляют 0,4 мл серебра нитрата раствора Р1, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями воды Р по 1 мл. Данную операцию проводят быстро, защищая от яркого света. При этом надосадочная жидкость может иметь опалесценцию. Осадок суспендируют в 2 мл воды Р и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака Р; осадок быстро растворяется. Допускается наличие нескольких медленно растворяющихся крупных частиц.

б) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 15 мг хлорид-иона (Cl^-) или указанную в частной фармакопейной статье, помещают в пробирку, прибавляют 0,2 г калия дихромата Р и 1 мл серной кислоты Р. У входного отверстия пробирки помещают фильтровальную бумагу, пропитанную 0,1 мл раствора дифенилкарбазида Р (при этом пропитанная бумага не должна соприкасаться с калия дихроматом); бумага окрашивается в фиолетово-красный цвет.

ЦИНК

а) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды Р. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р; образуется белый осадок. Затем прибавляют еще 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р; осадок растворяется. К полученному раствору прибавляют 10 мл раствора аммония хлорида Р; раствор остается прозрачным. К раствору добавляют 0,1 мл раствора натрия сульфида Р; образуется белый хлопьевидный осадок.

б) К 2 мл раствора испытуемого образца, содержащего от 5 мг до 20 мг цинк-иона (Zn^{2+}), прибавляют 0,5 мл раствора калия ферроцианида Р; образуется белый осадок, нерастворимый в хлороводородной кислоте разбавленной Р.

ЦИТРАТЫ

а) Навеску испытуемого образца, эквивалентную примерно 50 мг лимонной кислоты, растворяют в 5 мл воды Р. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 0,5 мл серной кислоты Р и 1 мл раствора калия перманганата Р. Раствор нагревают до обесцвечивания, прибавляют 0,5 мл раствора 100 г/л натрия нитропруссиды Р в серной кислоте разбавленной Р, 4 г сульфаминовой кислоты Р. К смеси прибавляют раствор аммиака концентрированный Р до щелочной реакции среды, добавляя его по каплям до полного растворения сульфаминовой кислоты. Прибавление избытка раствора аммиака концентрированного Р приводит к появлению фиолетового окрашивания, переходящего в фиолетово-синее.

б) К 1 мл нейтрального раствора испытуемого образца, содержащего от 2 мг до 10 мг цитрат-иона, прибавляют 1 мл раствора 200 г/л кальция хлорида Р; раствор остается прозрачным. При кипячении раствора образуется белый осадок, растворяющийся в хлороводородной кислоте разбавленной Р.

в) К навеске испытуемого образца, эквивалентной от 1 мг до 2 мг цитрат-иона, прибавляют 0,5 мл уксусного ангидрида Р и нагревают; через 20 - 40 с появляется красное окрашивание.

201030002-2019

2.1.3.2. Определение запаха

Запах следует характеризовать терминами: "без запаха", "с характерным запахом", "со слабым характерным запахом".

Испытание обычно проводят тотчас после вскрытия упаковки.

От 0,5 г до 2,0 г испытуемого образца распределяют тонким слоем на часовом стекле диаметром от 6 см до 8 см; через 15 мин определяют запах на расстоянии 4 - 6 см или делают вывод о его отсутствии.

Для определения запаха легколетучих жидких лекарственных средств на фильтровальную бумагу наносят 0,5 мл испытуемого образца и тотчас определяют запах, при отсутствии других указаний.

201030003-2022

2.1.3.3. Идентификация фенотиазинов методом тонкослойной хроматографии

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в хлороформе Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения. 20 мг соответствующего СО ФЕАЭС растворяют в хлороформе Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка: покрытая слоем кизельгура G Р;

- подготовка ТСХ пластинки: пластинку пропитывают в закрытой камере смесью, содержащей 10% (об/об) феноксиэтанола Р в растворе 50 г/л макрогала 300 Р в ацетоне Р, погружая ее нижний край в пропитывающую смесь примерно на 5 мм; когда фронт растворителей пройдет 17 см от нижнего края пластинки, ее вынимают из камеры и тотчас используют для хроматографии; хроматографирование проводят в том же направлении, что и пропитывание;

- подвижная фаза: смесь петролейного эфира Р - диэтиламина Р (50:1, об/об), насыщенная феноксиэтанолом Р (т.е. от 3 мл до 4 мл феноксиэтанола Р прибавляют к вышеуказанной смеси растворителей, взбалтывают до образования устойчивой мути, декантируют и используют верхний слой, который может быть мутным);

- объем наносимой пробы: 2 мкл;

- пробег фронта подвижной фазы: 15 см; хроматографирование проводят в темном месте;

- детектирование А: пластинку вынимают из камеры, помещают в ультрафиолетовый свет с длиной волны 365 нм и через несколько минут просматривают и оценивают хроматограммы.

Требование А: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по размеру и флуоресценции.

- детектирование Б: пластинку опрыскивают 10% (об/об) раствором кислоты серной Р в этаноле (96%) Р.

Требование Б: на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по окраске и ее стабильности не менее 20 мин.

201030004-2022

2.1.3.4. Идентификация пептидов методом спектрометрии ядерного магнитного резонанса

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод спектрометрии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для идентификации пептидов.

Подтверждение подлинности пептидов методом ЯМР проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.45](#). Спектрометрия ядерного магнитного резонанса.

Общие принципы. Установление подлинности пептида осуществляют путем сравнения одномерных спектров испытуемого образца (как правило, ^1H и ^{13}C) со спектрами фармакопейного

стандартного образца или со спектрами, приведенными в частной фармакопейной статье и (или) в нормативном документе по качеству. При отсутствии фармакопейного стандартного образца можно использовать стандартный образец, идентичность которого подтверждают самостоятельной структурной интерпретацией одномерных спектров (применимо к олигопептидам до 20 аминокислотных остатков при естественном содержании изотопов ^{13}C). Структурная интерпретация осуществляется с использованием двумерных методов корреляционной спектроскопии - COSY (Correlation Spectroscopy), TOCSY (Total Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy), HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy). В основе данных методов лежит общий подход переноса намагниченности от одного спина ядра к другому посредством спин-спинового взаимодействия, химического обмена или кросс-релаксации.

Гомоядерная корреляционная спектроскопия (COSY) в различных модификациях используется для идентификации ядер атомов (чаще всего ^1H), разделенных двумя или тремя химическими связями и участвующих в спин-спиновом взаимодействии друг с другом. Полная корреляционная спектроскопия (TOCSY) позволяет регистрировать наличие спин-спинового взаимодействия между однотипными ядрами атомов, которые связаны между собой непрерывной цепочкой взаимодействий. Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия HSQC определяет корреляции между атомными ядрами двух разных типов, которые разделены одной связью (как правило, между протонами и ядрами углерода в определенном углеводородном фрагменте). Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия HMBC определяет корреляции между протонами и ядрами X (как правило, ^{13}C), разделенными двумя или тремя связями (в редких случаях большим числом связей).

Прибор. Если не предписано иное, используют импульсный ЯМР спектрометр с рабочей частотой не менее 300 МГц.

Методика. При необходимости испытуемый образец подвергают предварительной лиофилизации. Испытуемый образец или его лиофилизат растворяют в дейтерированном растворителе, к которому может быть добавлен соответствующий эталон для калибровки химического сдвига (общая фармакопейная [статья 2.1.2.45](#). Спектрометрия ядерного магнитного резонанса). В качестве дейтерированного растворителя, как правило, используют дейтерированную воду или буферный раствор в дейтерированной воде. Состав буферного раствора, его pH, концентрация пептида приводят в частной фармакопейной статье и (или) в нормативном документе по качеству.

После помещения в магнит образец термостатируют не менее 5 мин. Регистрацию спектров испытуемого и стандартного образцов проводят в идентичных условиях (одинаковые растворитель, концентрация, температура, параметры эксперимента - ширина спектра, время задержки между импульсными последовательностями, число накоплений сигнала спада свободной индукции, количество точек для Фурье-преобразования), которые приводят в частной фармакопейной статье и (или) в нормативном документе по качеству. Ширина спектра должна охватывать полный спектр пептида с пустой спектральной областью с обеих сторон. Обычно подходящей является ширина спектра 12 ppm или 16 ppm.

Регистрацию спектра при температуре, существенно отличающейся от комнатной, проводят в режиме температурной стабилизации. В противном случае проводят оценку влияния эффекта температурных изменений на внешний вид спектра.

Проверка идентичности

При установлении подлинности олигопептидов путем сравнения спектра испытуемого образца со спектром стандартного образца или с опубликованным стандартным спектром пики в 2 спектрах должны совпадать по положению, интегральной интенсивности и мультиплетности (общая фармакопейная [статья 2.1.2.45](#). Спектрометрия ядерного магнитного резонанса).

Характеристические сигналы, уникальные для каждой аминокислоты, должны быть охарактеризованы определенными химическими сдвигами с соответствующими доверительными интервалами, приведенными в частной фармакопейной статье.

При установлении подлинности полипептидов используют одномерные спектры ^1H целиком, как "отпечатки пальца" объекта, без детализации значений химических сдвигов и мультиплетности отдельных сигналов. Рекомендуется проводить сравнение нормированных интегральных интенсивностей характеристичных областей спектров ^1H испытуемого и стандартного образцов, содержащих сигналы определенных аминокислотных функциональных групп. Например, сигналы протонов метильных групп алифатических остатков находятся в интервале 0,9 - 1,5 ppm, области сигналов остальных протонов алифатических боковых цепей - 1,5 - 3,5 ppm, протонов $\alpha\text{-CH}$ - 3,5 - 4,5 ppm, ароматических протонов, протонов пептидных групп - 6,7 - 9,0 ppm. Характеристическая область протона имидазола в гистидине 8,0 - 9,2 ppm, NH-индольного протона триптофана 9,0 - 11,0 ppm. Области спектра, содержащие сигналы остаточных органических растворителей, не учитывают при проведении нормированного интегрирования. Доверительные интервалы нормированных интегральных интенсивностей характеристичных областей спектров ^1H приводят в частной фармакопейной статье.

Установление подлинности олигопептидов при отсутствии стандартных образцов включает в себя идентификацию аминокислот и определение аминокислотной последовательности в пептидной цепи. Идентификацию аминокислот проводят в 3 этапа:

I. Соотнесение сигналов спектров ^1H и ^{13}C к конкретным углеводородным фрагментам (метильным, метиленовым, метиновым, ароматическим группам) на основе данных спектра ^1H - ^{13}C HSQC;

II. Определение соседних углеводородных фрагментов, связанных ковалентной связью, и составление последовательности из углеводородных фрагментов на основе данных ^1H - ^1H COSY и при необходимости ^1H - ^1H TOCSY;

III. Объединение в молекулу углеводородных фрагментов (алифатических и ароматических) и амидных групп на основе данных спектра ^1H - ^{13}C HMBC.

Аминокислотную последовательность в олигопептиде устанавливают на основе данных спектра ^1H - ^{13}C HMBC по наличию кросс-пиков между сигналами $\alpha\text{-CH}$ групп и C=O групп соседних аминокислот.

2.1.4. ИСПЫТАНИЯ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ

В данном разделе приведены методики определения предельного содержания примесей различного происхождения.

201040001-2019

2.1.4.1. Аммония соли

Метод А применяют при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

МЕТОД А

а) Указанный в частной фармакопейной статье раствор помещают в пробирку или растворяют в пробирке указанную навеску испытуемого образца в 14 мл воды Р. При необходимости подщелачивают раствором натрия гидроксида разбавленным Р, доводят объем раствора водой Р до 15 мл и прибавляют 0,3 мл раствора калия тетраодмеркурата щелочного Р. В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный прибавлением к 10 мл

стандартного раствора аммония ионов (1 ppm NH_4^+) Р 5 мл воды Р и 0,3 мл раствора калия тетраидомеркурата щелочного Р. Пробирки закрывают.

Через 5 мин интенсивность желтой окраски испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения.

МЕТОД Б

Навеску тщательно растертого испытуемого образца помещают в сосуд с пробкой вместимостью 25 мл и растворяют или суспендируют в 1 мл воды Р. Прибавляют 0,30 г магния оксида тяжелого Р, помещают в сосуд под пробку полоску серебряно-марганцевой бумаги Р размером 5 мм², смоченную несколькими каплями воды Р, после чего сосуд тотчас закрывают пробкой. Перемешивают содержимое сосуда круговыми движениями, не допуская попадания брызг на бумагу, и выдерживают при температуре 40 °С в течение 30 мин.

Параллельно таким же образом готовят раствор сравнения. К указанному объему стандартного раствора аммония ионов (1 ppm NH_4^+) Р прибавляют 1 мл воды Р, 0,30 г магния оксида тяжелого Р и далее поступают, как с испытуемым раствором.

Серая окраска серебряно-марганцевой бумаги Р, полученная в опыте с испытуемым раствором, не должна быть интенсивнее окраски серебряно-марганцевой бумаги Р, полученной в опыте с раствором сравнения.

МЕТОД В

Метод предназначен для определения аммония солей в присутствии щелочноземельных и тяжелых металлов.

Испытуемый раствор. Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в возможно меньшем количестве воды Р, прибавляют при охлаждении 2 мл 10% (м/об) раствора натрия гидроксида Р, 2 мл 10% (м/об) раствора натрия карбоната Р и доводят водой Р до требуемой концентрации, встряхивают и фильтруют. Используют 10 мл полученного фильтрата.

Раствор сравнения. 10 мл стандартного раствора аммония ионов (2 ppm NH_4^+).

К испытуемому раствору и раствору сравнения прибавляют по 0,15 мл раствора калия тетраидомеркурата щелочного Р и перемешивают. Через 5 мин сравнивают окраску растворов.

МЕТОД Г

Метод предназначен для определения аммония солей в присутствии не более 0,03% примесей железа.

Испытуемый раствор. К 10 мл раствора, приготовленного в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье, прибавляют две капли 10% (м/об) раствора натрия гидроксида Р и 3 мл 20% (м/об) раствора калия-натрия тартрата Р, перемешивают.

Раствор сравнения. К 10 мл стандартного раствора аммония ионов (2 ppm NH_4^+) прибавляют две капли 10% (м/об) раствора натрия гидроксида Р и 3 мл 20% (м/об) калия-натрия тартрата Р.

К испытуемому раствору и раствору сравнения прибавляют по 0,15 мл раствора калия тетраидомеркурата щелочного Р и перемешивают. Через 5 мин сравнивают окраску растворов.

2.1.4.2. Мышьяк

МЕТОД А

Прибор (см. рисунок 2.1.4.2.-1) состоит из конической колбы вместимостью 100 мл, закрытой стеклянной притертой пробкой, через которую проходит стеклянная трубка длиной около 200 мм с внутренним диаметром 5 мм. Нижняя часть трубки сужается до внутреннего диаметра 1,0 мм; на расстоянии 15 мм от кончика трубки расположено боковое отверстие диаметром от 2 мм до 3 мм. Трубка помещена таким образом, чтобы боковое отверстие находилось минимум на 3 мм ниже нижней поверхности пробки. Верхний конец трубки должен иметь совершенно плоскую притертую поверхность, расположенную под прямым углом к оси трубки. Другая стеклянная трубка длиной 30 мм с таким же внутренним диаметром и такой же плоской притертой поверхностью помещается поверх первой и плотно прикрепляется к ней двумя пружинами.

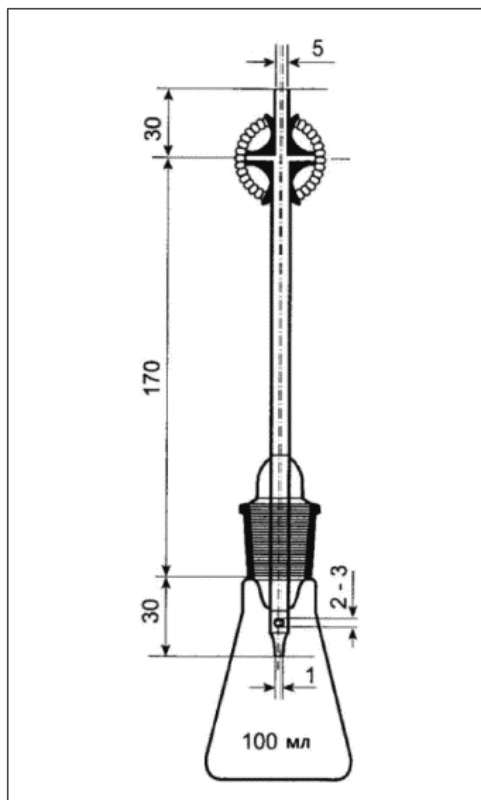


Рисунок 2.1.4.2.-1. - Прибор для испытания на мышьяк (метод А) (размеры в миллиметрах)

Нижнюю трубку неплотно заполняют 50 - 60 мг свинцово-ацетатной ваты Р или помещают небольшой ватный тампон и скрученную в трубочку полоску свинцово-ацетатной бумаги Р массой от 50 мг до 60 мг. Между плоскими поверхностями трубок помещают кусочек ртутно-бромидной бумаги Р такого размера, чтобы закрыть отверстие трубки (15 мм x 15 мм).

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, помещают в коническую колбу и растворяют в 25 мл воды Р или указанный объем испытуемого раствора помещают в коническую колбу и доводят объем раствора водой Р до 25 мл. Прибавляют 15 мл хлороводородной кислоты Р, 0,1 мл раствора олова хлорида Р, 5 мл раствора калия йодида Р, оставляют на 15 мин и затем добавляют 5 г цинка активированного Р. Тотчас соединяют две части прибора, колбу помещают в водяную баню, температура которой поддерживается такой, чтобы

обеспечить равномерное выделение газа.

Параллельно таким же образом проводят испытание с раствором сравнения, полученным разведением 1 мл стандартного раствора мышьяка ионов (1 ppm As^{3+}) Р до 25 мл водой Р.

По истечении не менее 2 ч интенсивность окраски ртутно-бромидной бумаги, полученная в опыте с испытуемым раствором, не должна превышать интенсивность окраски ртутно-бромидной бумаги, полученной в испытании с раствором сравнения.

МЕТОД В

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, помещают в пробирку, содержащую 4 мл хлороводородной кислоты Р и около 5 мг калия йодида Р, и прибавляют 3 мл реактива гипофосфита Р. Смесь нагревают на водяной бане в течение 15 мин, время от времени встряхивая.

Таким же образом готовят раствор сравнения, используя 0.5 мл стандартного раствора мышьяка ионов (10 ppm As^{3+}) Р.

После нагревания на водяной бане интенсивность окраски испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения.

201040003-2019

2.1.4.3. Кальций

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, необходимо использовать воду дистиллированную Р.

К 0,2 мл стандартного раствора кальция ионов спиртового (100 ppm Ca^{2+}) Р прибавляют 1 мл раствора аммония оксалата Р. Через 1 мин добавляют смесь 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р и 15 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора или раствора, содержащего указанную навеску испытуемого образца, и встряхивают. Таким же образом готовят раствор сравнения, используя смесь 10 мл водного стандартного раствора кальция ионов (10 ppm Ca^{2+}) Р, 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р и 5 мл воды дистиллированной Р.

Через 15 мин интенсивность опалесценции испытуемого раствора не должна превышать интенсивность опалесценции раствора сравнения.

201040004-2019

2.1.4.4. Хлориды

К 15 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора прибавляют 1 мл азотной кислоты разбавленной Р и выливают смесь в один прием в пробирку, содержащую 1 мл раствора серебра нитрата Р2. Таким же образом готовят раствор сравнения, используя вместо 15 мл испытуемого раствора 10 мл стандартного раствора хлорид-ионов (5 ppm Cl^-) Р и 5 мл воды Р. Пробирки помещают в защищенное от света место.

Через 5 мин пробирки просматривают на черном фоне в проходящем свете (перпендикулярно оси пробирок). Интенсивность опалесценции испытуемого раствора не должна превышать интенсивность опалесценции суспензии сравнения.

201040005-2019

2.1.4.5. Фториды

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, 0,1 г песка Р, промытого кислотой, и 20 мл смеси равных объемов серной кислоты Р и воды Р помещают во внутреннюю пробирку прибора, изображенного на рисунке 2.1.4.5.-1. Рубашку, заполненную тетрахлорэтаном Р, нагревают до температуры кипения тетрахлорэтана (146 °С). Подсоединяют генератор водяного пара и перегоняют содержимое пробирки с перегретым водяным паром, собирая дистиллят в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида Р и 0,1 мл раствора фенолфталеина Р. Объем раствора в пробирке во время перегонки должен быть постоянным (20 мл). Поддерживают щелочную реакцию содержимого мерной колбы, при необходимости прибавляя по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида Р. Доводят объем дистиллята водой Р до 100 мл (испытуемый раствор).

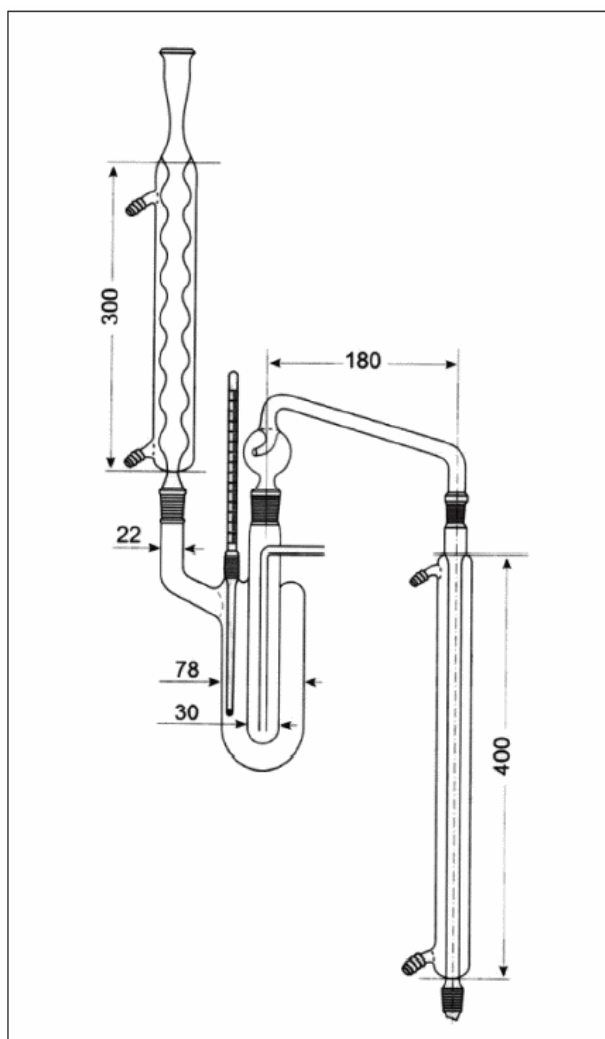


Рисунок 2.1.4.5.-1. - Прибор для испытания на фториды (размеры в миллиметрах)

Таким же образом готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемой субстанции 5 мл стандартного раствора фторид-ионов (10 ppm F⁻) Р.

В один цилиндр со стеклянной притертой пробкой помещают 20 мл испытуемого раствора, в другой такой же цилиндр - 20 мл раствора сравнения. В каждый цилиндр прибавляют по 5 мл реактива аминотетракарбиондиуксусной кислоты Р.

Через 20 мин интенсивность синей окраски испытуемого раствора, появившейся вместо первоначальной красной, не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения.

2.1.4.6. Магний

К 10 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора прибавляют 0,1 г динатрия тетрабората Р. При необходимости корректируют рН раствора хлороводородной кислотой разбавленной Р или раствором натрия гидроксида разбавленным Р до значения от 8,8 до 9,2. Раствор помещают в делительную воронку, встряхивают в течение 1 мин с двумя порциями раствора 1 г/л гидроксидинолина Р в хлороформе Р по 5 мл, оставляют до расслоения и отбрасывают органический слой. К водному слою прибавляют 0,4 мл бутиламина Р и 0,1 мл триэтанолamina Р. При необходимости корректируют рН раствора до значения от 10,5 до 11,5. Прибавляют 4 мл раствора 1 г/л гидроксидинолина Р в хлороформе Р, встряхивают в течение 1 мин, оставляют до расслоения; нижний слой используют для сравнения (испытуемый раствор). Таким же образом готовят раствор сравнения, используя вместо 10 мл указанного раствора смесь 1 мл стандартного раствора магния ионов (10 ppm Mg²⁺) Р и 9 мл воды Р.

Интенсивность окраски испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения.

2010400007-2019

2.1.4.7. Магний и щелочноземельные металлы

К 200 мл воды Р прибавляют 0,1 г гидроксилamina гидрохлорида Р, 10 мл аммиачного буферного раствора с рН 10,0 Р, 1 мл 0,1 М раствора цинка сульфата Р и около 15 мг индикаторной смеси протравного черного 11 Р. Нагревают до температуры около 40 °С и титруют 0,01 М раствором натрия эдетата Р до перехода окраски раствора от фиолетовой к синей. К полученному раствору прибавляют указанное в частной фармакопейной статье количество испытуемого образца, растворенного в 100 мл воды Р, или указанный в частной фармакопейной статье раствор. Если окраска раствора становится фиолетовой, снова титруют до перехода окраски раствора к синей.

Объем 0,01 М раствора натрия эдетата Р, израсходованный на второе титрование, не должен превышать объем титранта, указанный в частной фармакопейной статье.

2010400008-2019

2.1.4.8. Тяжелые металлы

В методах, приведенных ниже, используют тиаоацетамида реактив Р. Допускается использование раствора натрия сульфида Р1 (0,1 мл). Если указанная в частной фармакопейной статье методика испытания разработана с использованием тиаоацетамида реактива Р, но вместо него используют раствор натрия сульфида Р1, то для **методов А, Б и З** необходимо включить проверочный раствор, приготовленный из такого же количества испытуемого образца, что и при приготовлении испытуемого раствора, к которому прибавляют такой же объем стандартного раствора свинца, что и при приготовлении раствора сравнения. Результаты испытания считают достоверными, если интенсивность окраски проверочного раствора равна или превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

МЕТОД А

Испытуемый раствор. 12 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора испытуемого образца.

Раствор сравнения. Смесь 10 мл стандартного раствора свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р или стандартного раствора свинца ионов (2 ppm Pb²⁺) Р, указанного в частной фармакопейной статье, и

2 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора испытуемого образца.

Контрольный раствор. Смесь 10 мл воды Р и 2 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора испытуемого образца.

К каждому раствору прибавляют по 2 мл буферного раствора с pH 3,5 Р, перемешивают, добавляют 1,2 мл тиацетамида реактива Р и тотчас перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин.

Результаты испытания считают достоверными, если раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску по сравнению с контрольным раствором.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность коричневой окраски испытуемого раствора не превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Если однозначная оценка результата вызывает затруднение, растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Для обеспечения медленного и равномерного фильтрования давление на поршень шприца должно быть умеренным и постоянным. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные при фильтровании разных растворов.

МЕТОД Б

Испытуемый раствор. 12 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора испытуемого образца, приготовленного путем его растворения в органическом растворителе, содержащем минимальное количество воды (например, диоксан или ацетон, содержащие 15% воды).

Раствор сравнения. Смесь 10 мл стандартного раствора свинца ионов (1 ppm или 2 ppm Pb^{2+}) Р, указанного в частной фармакопейной статье, и 2 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора испытуемого образца в органическом растворителе. Стандартный раствор свинца ионов (1 ppm или 2 ppm Pb^{2+}) Р готовят путем разведения стандартного раствора свинца ионов (100 ppm Pb^{2+}) Р органическим растворителем, применяемым для растворения испытуемого образца.

Контрольный раствор. Смесь 10 мл растворителя, применяемого для растворения испытуемого образца, и 2 мл указанного в частной фармакопейной статье раствора испытуемого образца в органическом растворителе.

К каждому раствору прибавляют по 2 мл буферного раствора с pH 3,5 Р, перемешивают, добавляют по 1,2 мл тиацетамида реактива Р и тотчас перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин.

Результаты испытания считают достоверными, если раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску по сравнению с контрольным раствором.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность коричневой окраски испытуемого раствора не превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Если однозначная оценка результата вызывает затруднение, растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Для обеспечения медленного и равномерного фильтрования давление на поршень шприца должно быть умеренным и постоянным. Сравнивают окраску пятен на фильтрах, полученных при фильтровании разных растворов.

МЕТОД В

Испытуемый раствор. В кварцевый тигель помещают 4 мл раствора 250 г/л магния сульфата Р в серной кислоте разбавленной Р и прибавляют указанное в частной фармакопейной статье количество испытуемого образца (не более 2 г). Перемешивают тонкой стеклянной палочкой и осторожно нагревают. Если смесь жидкая, осторожно упаривают досуха на водяной бане, затем постепенно нагревают до обугливания и продолжают нагревание до получения почти белого или, в крайнем случае, сероватого остатка. Сжигание проводят при температуре не более 800 °С. Оставляют до охлаждения, затем остаток в тигле смачивают несколькими каплями серной кислоты разбавленной Р. Упаривают досуха, вновь сжигают и оставляют до охлаждения. Общее время сжигания не должно превышать 2 ч. Остаток из тигля количественно переносят в подходящую емкость двумя порциями хлороводородной кислоты разбавленной Р по 5 мл. Прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р, затем подщелачивают раствором аммиака концентрированным Р до появления розовой окраски. Охлаждают, прибавляют уксусную кислоту ледяную Р до обесцвечивания раствора и добавляют 0,5 мл уксусной кислоты ледяной Р. При необходимости фильтруют и промывают фильтр водой Р. Доводят объем раствора водой Р до 20 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. Готовят аналогично испытуемому раствору, используя вместо испытуемого образца указанный в частной фармакопейной статье объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

Проверочный раствор. Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу объем стандартного раствора свинца ионов 10 ppm Pb²⁺) Р, указанный в частной фармакопейной статье для приготовления раствора сравнения. К 10 мл полученного раствора добавляют 2 мл испытуемого раствора.

Контрольный раствор. Смесь 10 мл воды Р и 2 мл испытуемого раствора.

К 12 мл каждого раствора прибавляют по 2 мл буферного раствора с рН 3,5 Р, перемешивают, добавляют по 1,2 мл тиаоацетамида реактива Р и тотчас перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин.

Результаты испытания считают достоверными, если:

- раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску по сравнению с контрольным раствором;
- интенсивность окраски проверочного раствора равна или превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность коричневой окраски испытуемого раствора не превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Если однозначная оценка результата вызывает затруднение, растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Для обеспечения медленного и равномерного фильтрования давление на поршень шприца должно быть умеренным и постоянным. Сравнивают окраску пятен на фильтрах, полученных при фильтровании разных растворов.

МЕТОД Г

Испытуемый раствор. Количество испытуемого образца, указанное в частной фармакопейной статье, помещают в кварцевый тигель и тщательно смешивают с 0,5 г магния оксида Р1. Сжигают при слабом красном калении до образования однородного остатка белого или серовато-белого цвета. Если после 30 мин сжигания смесь остается окрашенной, тигель охлаждают, содержимое перемешивают тонкой стеклянной палочкой и повторяют сжигание. При

необходимости операцию повторяют. Нагревают при температуре 800 °С в течение около 1 ч. Остаток из тигля количественно переносят в подходящую емкость двумя порциями по 5 мл смеси равных объемов хлороводородной кислоты Р1 и воды Р. Прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р, затем подщелачивают раствором аммиака концентрированным Р до появления розовой окраски. Охлаждают, подкисляют уксусной кислотой ледяной Р до обесцвечивания раствора и добавляют 0,5 мл уксусной кислоты ледяной Р. При необходимости фильтруют и промывают фильтр водой Р. Доводят объем раствора водой Р до 20 мл.

Раствор сравнения. Готовят аналогично испытуемому раствору, используя вместо испытуемого образца указанный в частной фармакопейной статье объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р, и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

Проверочный раствор. Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р, указанный в частной фармакопейной статье для приготовления раствора сравнения, и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С. К 10 мл полученного раствора прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

Контрольный раствор. Смесь 10 мл воды Р и 2 мл испытуемого раствора.

К 12 мл каждого раствора прибавляют по 2 мл буферного раствора с рН 3,5 Р, перемешивают, добавляют по 1,2 мл тиацетамида реактива Р и тотчас перемешивают. Растворы просматривают через 2 мин.

Результаты испытания считают достоверными, если:

- раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску по сравнению с контрольным раствором;
- интенсивность окраски проверочного раствора равна или превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность коричневой окраски испытуемого раствора не превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Если однозначная оценка результата вызывает затруднение, растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Для обеспечения медленного и равномерного фильтрования давление на поршень шприца должно быть умеренным и постоянным. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные при фильтровании разных растворов.

МЕТОД Д

Испытуемый раствор. Количество испытуемого образца, указанное в частной фармакопейной статье, растворяют в 30 мл воды Р или в объеме воды Р, указанном в частной фармакопейной статье.

Раствор сравнения. Указанный объем стандартного раствора свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р разводят до объема испытуемого раствора, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

В держатель устройства для фильтрования, на подложку которого помещен мембранный фильтр (размер пор 3 мкм), а сверху него - предфильтр (рисунок 2.1.4.8.-1), устанавливают шприц вместимостью 50 мл без поршня.

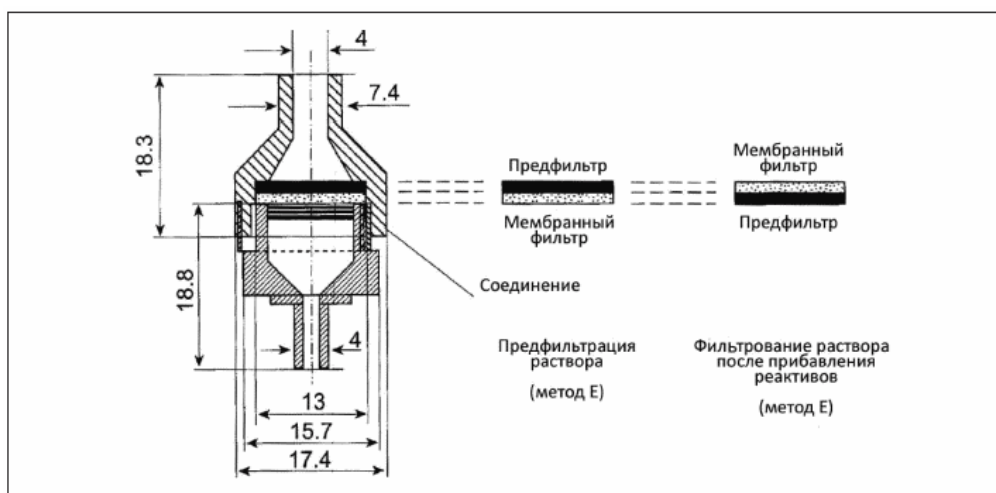


Рисунок. 2.1.4.8.-1. - Прибор для испытания на соли тяжелых металлов (размеры в миллиметрах)

Испытуемый раствор помещают в шприц и вводят поршень, прилагая такое давление, чтобы профильтровался весь раствор. Открывают держатель, вынимают предфильтр и проверяют отсутствие примесей на мембранном фильтре. В противном случае его заменяют другим мембранным фильтром и процедуру повторяют в тех же условиях.

К предфильтрату или указанному объему предфильтрата прибавляют 2 мл буферного раствора с pH 3,5 Р и перемешивают, добавляют 1,2 мл тиацетамида реактива Р, тотчас перемешивают и оставляют на 10 мин. Фильтруют в соответствии с вышеприведенным описанием, но расположение фильтров изменяют таким образом, чтобы жидкость проходила сначала через мембранный фильтр, а затем - через предфильтр (рисунок 2.1.4.8.-1).

Для обеспечения медленного и равномерного фильтрования давление на поршень шприца должно быть умеренным и постоянным. После окончания фильтрования держатель открывают, мембранный фильтр вынимают и сушат с помощью фильтровальной бумаги.

Параллельно в условиях, описанных для испытуемого раствора, проводят испытание с раствором сравнения.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность окраски пятна, полученного в опыте с испытуемым раствором, не превышает интенсивность окраски пятна, полученного в опыте с раствором сравнения.

МЕТОД E

Испытуемый раствор. Количество или объем испытуемого образца, указанные в частной фармакопейной статье, помещают в чистую сухую длинногорлую колбу Кьельдаля вместимостью 100 мл (в случае интенсивного пенообразования необходимо использовать колбу вместимостью 300 мл). Колбу закрепляют под углом 45° и, если субстанция представляет собой твердое вещество, прибавляют смесь 8 мл серной кислоты Р и 10 мл азотной кислоты Р в количестве, достаточном для полного смачивания испытуемого образца, если субстанция представляет собой жидкость прибавляют несколько миллилитров вышеуказанной смеси. Осторожно нагревают до начала реакции. После прекращения реакции прибавляют дополнительные порции той же смеси кислот, нагревая после каждого прибавления. Операцию повторяют до тех пор, пока объем прибавленной смеси кислот не достигнет 18 мл. Усиливают нагревание и осторожно кипятят до потемнения раствора. Охлаждают, прибавляют 2 мл азотной кислоты Р и вновь нагревают до потемнения раствора. Продолжают прибавление азотной кислоты Р с последующим нагреванием до тех пор, пока раствор не перестанет темнеть, затем сильно нагревают до появления плотных белых паров. Охлаждают, осторожно прибавляют 5 мл воды Р, осторожно кипятят до появления

плотных белых паров и продолжают нагревание до получения остатка объемом 2 - 3 мл. Охлаждают, осторожно прибавляют 5 мл воды Р и определяют окраску раствора. Если раствор имеет желтую окраску, осторожно прибавляют по каплям 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р, вновь нагревают до появления плотных белых паров и продолжают нагревание до получения остатка объемом 2 - 3 мл. Если окраска раствора все еще остается желтой, повторно прибавляют 5 мл воды Р и 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р до обесцвечивания раствора. Охлаждают, осторожно разводят водой и переносят в пробирку вместимостью 50 мл для сравнения окраски, контролируя, чтобы общий объем раствора не превышал 25 мл. Доводят рН раствора до значения 3,0 - 4,0 раствором аммиака концентрированным Р1 (при приближении к указанному значению рН можно применять раствор аммиака разбавленный Р1), используя в качестве внешнего индикатора индикаторную бумагу, действующую в узком интервале рН, затем доводят объем раствора водой Р до 40 мл, перемешивают и прибавляют 2 мл буферного раствора с рН 3,5 Р. К полученной смеси прибавляют 1,2 мл тиацетамида реактива Р и тотчас перемешивают. Доводят объем раствора водой Р до 50 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. Параллельно в таких же условиях готовят раствор сравнения, используя вместо испытуемого образца указанный в частной фармакопейной статье объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р.

Проверочный раствор. Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р, указанный в частной фармакопейной статье для приготовления раствора сравнения.

Контрольный раствор. Готовят аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого образца.

Через 2 мин сравнивают растворы, просматривая их перпендикулярно-вертикальной оси пробирок на белом фоне. Результаты испытания считают достоверными, если: - раствор сравнения имеет коричневую окраску по сравнению с контрольным раствором;

- интенсивность окраски проверочного раствора равна или превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность коричневой окраски испытуемого раствора не превышает интенсивность окраски раствора сравнения.

Если однозначная оценка результата вызывает затруднение, растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Для обеспечения медленного и равномерного фильтрования давление на поршень шприца должно быть умеренным и постоянным. Сравнивают окраску пятен на фильтрах, полученных при фильтровании разных растворов.

МЕТОД Ж

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. При использовании реакционных сосудов, находящихся под высоким давлением, необходимо соблюдать меры предосторожности и инструкции по эксплуатации, предоставленные производителем. Цикл процесса сжигания должен быть детально разработан в зависимости от типа используемой микроволновой печи (например, микроволновые печи с контролем мощности, микроволновые печи с контролем температуры или печи с контролем давления). Цикл сжигания должен соответствовать требованиям инструкции производителя. Цикл сжигания считают пригодным при получении прозрачного раствора.

Испытуемый раствор. Количество испытуемого образца, указанное в частной фармакопейной статье (не более 0,5 г), помещают в подходящий чистый химический стакан с

магнитной мешалкой. Последовательно прибавляют 2,7 мл серной кислоты Р, 3,3 мл азотной кислоты Р, 2,0 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р, добавляя каждый реактив дают испытуемому образцу прореагировать с предыдущим. Полученную смесь переносят в сухой реакционный сосуд, устойчивый к высокому давлению (например, из фторполимера или кварцевого стекла).

Раствор сравнения. Готовят аналогично испытуемому раствору, используя вместо испытуемого образца указанный объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р.

Проверочный раствор. Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя к испытуемому образцу объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р, указанный в частной фармакопейной статье для приготовления раствора сравнения.

Контрольный раствор. Готовят аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого образца.

Сосуды закрывают крышкой и помещают в лабораторную микроволновую печь. Процедуру сжигания проводят, последовательно используя две подходящие программы. В зависимости от типа используемой микроволновой печи разрабатывают многоступенчатые программы для контроля процесса реакции, мониторинга давления, температуры или мощности. После завершения первой программы реакционные сосуды охлаждают, снимают крышки. В каждый сосуд прибавляют по 2,0 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р и продолжают процесс, используя вторую программу. После окончания второй программы реакционные сосуды охлаждают, затем снимают крышки. При необходимости получения прозрачного раствора повторно прибавляют раствор водорода пероксида концентрированного Р и проводят сжигание, используя вторую программу.

Охлаждают, осторожно разводят водой Р и переносят в колбу, ополаскивая сосуд водой Р, и следят за тем, чтобы общий объем раствора не превышал 25 мл.

pH полученного раствора доводят раствором аммиака концентрированным Р1 до значения 3,0 - 4,0 (при приближении к указанному значению pH можно использовать раствор аммиака разбавленный Р1), применяя в качестве внешнего индикатора индикаторную бумагу с узким интервалом pH. Во избежание нагревания растворов используют ледяную баню и магнитную мешалку. Доводят объемы растворов водой Р до 40 мл и перемешивают. Прибавляют по 2 мл буферного раствора с pH 3,5 Р, перемешивают, добавляют по 1,2 мл тиаоацетамида реактива Р и тотчас перемешивают. Объем полученных растворов доводят водой Р до 50 мл, перемешивают и оставляют на 2 мин.

Растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Для обеспечения медленного и равномерного фильтрования, давление на поршень шприца должно быть умеренным и постоянным. Сравнивают пятна на фильтрах, полученных при фильтровании разных растворов.

Результаты испытания считают достоверными, если:

- пятно, полученное в опыте с раствором сравнения, имеет коричневую окраску в сравнении с пятном, полученным в опыте с контрольным раствором;

- интенсивность окраски пятна, полученного в опыте с проверочным раствором, равна или превышает интенсивность окраски пятна, полученного в опыте с раствором сравнения.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность коричневой окраски пятна, полученного в опыте с испытуемым раствором, не превышает интенсивность окраски пятна, полученного в опыте с раствором сравнения.

МЕТОД 3

Испытуемый раствор. Количество испытуемого образца, указанное в частной фармакопейной статье, растворяют в указанном растворителе или смеси растворителей.

Раствор сравнения. Указанный в частной фармакопейной статье объем стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р доводят указанным растворителем или смесью растворителей до объема 20 мл.

Контрольный раствор. 20 мл указанного растворителя или смеси растворителей.

К каждому раствору прибавляют по 2 мл буферного раствора с pH 3,5 Р и перемешивают. (В некоторых случаях происходит выпадение осадка, поэтому в частной фармакопейной статье описывается повторное растворение в указанном объеме данного растворителя). Каждый полученный раствор прибавляют к 1,2 мл тиацетамида реактива Р, тотчас перемешивают и оставляют на 2 мин. Растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные при фильтровании разных растворов.

Результаты испытания считают достоверными, если пятно, полученное в опыте с раствором сравнения, имеет коричневатую-черную окраску в сравнении с пятном, полученным в опыте с контрольным раствором.

Испытуемый образец выдерживает испытание, если интенсивность коричневатой-черной окраски пятна, полученного в опыте с испытуемым раствором, не превышает интенсивность окраски пятна, полученного в опыте с раствором сравнения.

201040009-2019

2.1.4.9. Железо

Количество испытуемого образца, указанное в частной фармакопейной статье, растворяют в воде Р, доводят объем раствора водой Р до 10 мл или используют 10 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье. Прибавляют 2 мл раствора 200 г/л лимонной кислоты Р и 0,1 мл тиогликолевой кислоты Р. Перемешивают, подщелачивают раствором аммиака Р и доводят объем раствора водой Р до 20 мл. Таким же образом готовят раствор сравнения, используя 5 мл стандартного раствора железа ионов (2 ppm Fe³⁺) доведенного водой Р до 10 мл.

Через 5 мин интенсивность розовой окраски испытуемого раствора не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения.

201040010-2019

2.1.4.10. Свинец в сахарах

Определение свинца проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.1.2.22., метод II).

Испытуемый раствор. 20,0 г испытуемого образца растворяют в смеси равных объемов уксусной кислоты разбавленной Р и воды Р, доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл. Прибавляют 2,0 мл прозрачного раствора 10 г/л аммония пирролидиндитиокарбамата Р, 10,0 мл метилизобутилкетона Р и встряхивают в течение 30 с, защищая от яркого света. Оставляют до разделения слоев и используют слой метилизобутилкетона.

Растворы сравнения. Готовят три раствора сравнения таким же образом, что и испытуемый раствор, но с добавлением к 20,0 г испытуемого образца соответственно 0,5 мл, 1,0 мл и 1,5 мл

стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb^{2+}) Р

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя метилизобутилкетон Р, обработанный аналогично испытываемому раствору, но без добавления испытываемого образца. Измеряют оптическую плотность при длине волны 283,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Содержание свинца в испытываемом образце должно быть не более 0,5 ppm при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

201040011-2019

2.1.4.11. Фосфаты

К 100 мл приготовленного и, при необходимости, нейтрализованного в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье раствора прибавляют 4 мл сульфомолибденового реактива Р3. Встряхивают и добавляют 0,1 мл раствора олова хлорида Р1. Таким же образом готовят раствор сравнения, используя вместо 100 мл раствора субстанции смесь 2 мл стандартного раствора фосфат-ионов (5 ppm PO_4^{3-}) Р и 98 мл воды Р.

Через 10 мин сравнивают окраску 20 мл каждого раствора.

Интенсивность окраски испытываемого раствора не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения.

201040012-2019

2.1.4.12. Калий

К 10 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л натрия тетрафенилбората Р.

Параллельно таким же образом готовят раствор сравнения, используя смесь 5 мл стандартного раствора калия ионов (20 ppm K^+) Р и 5 мл воды Р.

Через 5 мин интенсивность опалесценции испытываемого раствора не должна превышать интенсивность опалесценции раствора сравнения.

201040013-2019

2.1.4.13. Сульфаты

Все растворы, применяемые в данном испытании, должны быть приготовлены с использованием воды дистиллированной Р.

К 4,5 мл стандартного раствора сульфат-ионов (10 ppm SO_4^{2-}) Р прибавляют 3 мл раствора 250 г/л бария хлорида Р. Встряхивают и оставляют на 1 мин. К 2,5 мл полученной суспензии прибавляют 15 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, и 0,5 мл уксусной кислоты Р.

Таким же образом готовят раствор сравнения, используя 15 мл стандартного раствора сульфат-ионов (10 ppm SO_4^{2-}) Р вместо указанного в частной фармакопейной статье раствора.

Через 5 мин интенсивность опалесценции испытываемого раствора не должна превышать

интенсивность опалесценции раствора сравнения.

201040014-2019

2.1.4.14. Сульфатная зола

Подходящий тигель (например, фарфоровый, кварцевый или платиновый) прокаливают при температуре (600 +/- 50) °С в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе над слоем силикагеля или другого подходящего осушителя и точно взвешивают. Количество испытуемого образца, указанное в частной фармакопейной статье, помещают в предварительно прокаленный тигель и точно взвешивают. Испытуемый образец смачивают 1 мл серной кислоты Р, осторожно нагревают при температуре, по возможности наиболее низкой, до полного обугливания образца. После охлаждения остаток смачивают 1 мл серной кислоты Р, осторожно нагревают до прекращения выделения белых паров и прокаливают в муфельной печи при температуре (600 +/- 50) °С до тех пор, пока остаток полностью не превратится в золу. Необходимо обеспечить отсутствие пламени во время проведения процедуры. Тигель охлаждают в эксикаторе над слоем силикагеля или другого подходящего осушителя, повторно точно взвешивают и рассчитывают количество остатка в процентах.

Если количество полученного остатка превышает предел, указанный в частной фармакопейной статье, его повторно смачивают серной кислотой Р и сжигают, как описано выше, в течение 30 мин. Сжигание повторяют до тех пор, пока два последовательно проведенных взвешивания не будут отличаться друг от друга не более чем на 0,5 мг или содержание остатка в процентах не будет соответствовать указанному пределу.

Количество испытуемого образца, используемое для испытания (обычно 1 - 2 г) выбирают таким образом, чтобы указанный предел массы остатка (обычно около 1 мг) можно было измерить с достаточной точностью.

201040015-2019

2.1.4.15. Никель в полиолах

Определение никеля проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (2.1.2.22., метод II).

Испытуемый раствор. 20,0 г испытуемого образца растворяют в смеси равных объемов уксусной кислоты разбавленной Р и воды Р, доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл и перемешивают. Прибавляют 2,0 мл насыщенного раствора (около 10 г/л) аммония пирролидиндителиокарбамата Р и 10,0 мл метилизобутилкетона Р, встряхивают в течение 30 с, защищая от яркого света. Оставляют до разделения слоев и используют слой метилизобутилкетона.

Растворы сравнения. Готовят три раствора сравнения аналогично испытуемому раствору, но с добавлением к 20,0 г испытуемого образца соответственно 0,5 мл, 1,0 мл и 1,5 мл стандартного раствора никеля ионов (10 ppm Ni²⁺) Р.

Устанавливают нулевую точку на приборе, используя метилизобутилкетон Р, обработанный аналогично испытуемому раствору, но без добавления испытуемого образца. Измеряют оптическую плотность при длине волны 232,0 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым никелевым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Испытуемый образец должен содержать не более 1 ppm никеля при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

2.1.4.16. Общая зола

Кварцевый или платиновый тигель нагревают до красного каления (600 +/- 50) °С в течение 30 мин, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье 1,00 г испытуемого образца или растительной фармацевтической субстанции помещают в тигель и равномерно распределяют по дну тигля. Сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 1 ч и затем сжигают до постоянной массы в муфельной печи при температуре (600 +/- 25) °С. Тигель после каждого сжигания охлаждают в эксикаторе. В течение всей процедуры в тигле не должно появляться пламя. Если после длительного сжигания зола все еще содержит темные частицы, содержимое тигля количественно переносят горячей водой на беззольный фильтр и сжигают остатки и фильтр. Фильтрат объединяют с золой, осторожно упаривают досуха и прокаливают до постоянной массы.

(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

2.1.4.17. Алюминий

МЕТОД А

Испытуемый раствор. Раствор испытуемого образца, приготовленный в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье, помещают в делительную воронку, встряхивают сначала с двумя порциями по 20 мл раствора 5 г/л гидроксихинолина Р в хлороформе Р, затем с 10 мл того же раствора. Хлороформные слои отделяют, объединяют и доводят хлороформом Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения. Готовят таким же образом, используя указанный в частной фармакопейной статье раствор сравнения.

Контрольный раствор. Готовят таким же образом, используя указанный в частной фармакопейной статье контрольный раствор.

Измеряют интенсивность флуоресценции ([2.1.2.20](#)) испытуемого раствора (I_1), раствора сравнения (I_2) и контрольного раствора (I_3), используя возбуждающее излучение при длине волны 392 нм и вторичный фильтр с полосой пропускания, имеющей максимум при длине волны 518 нм, или монохроматор, установленный на пропускание данной длины волны.

Интенсивность флуоресценции ($I_1 - I_3$) испытуемого раствора не должна превышать интенсивность флуоресценции раствора сравнения ($I_2 - I_3$).

МЕТОД Б

Данный метод применяют для субстанций, предназначенных для использования в гемодиализе.

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии ([2.1.2.22](#)).

Испытуемый раствор. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, навеску испытуемого образца, содержащую от 1,2 мкг до 3,8 мкг алюминий-иона, помещают в полимерную мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды Р и растворяют на ультразвуковой бане в течение 30 мин. Добавляют 4 мл азотной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Растворы сравнения. Алюминиевую проволоку опускают на несколько минут в 6 М

хлороводородную кислоту Р, нагретую до 80 °С. Около 0,1 г обработанной проволоки растворяют в смеси 10 мл 25% (об/об) хлороводородной кислоты и 2 мл азотной кислоты концентрированной при температуре около 80 °С и продолжают нагревание до получения объема смеси около 4 мл. Смесь охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 4 мл воды Р, затем упаривают до объема около 2 мл, охлаждают, переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают. 10 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают. 1,0 мл данного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл. Затем 1,0 мл, 2,0 мл и 4,0 мл полученного раствора помещают в отдельные мерные колбы вместимостью 100 мл и доводят азотной кислотой разбавленной Р1 до объема 100,0 мл (концентрация алюминий-иона 0,01 мкг/мл, 0,02 мкг/мл и 0,04 мкг/мл, соответственно).

Контрольный раствор. Азотная кислота разбавленная Р1.

Измеряют поглощение испытуемого раствора и растворов сравнения при длине волны 309,3 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым алюминиевым катодом и беспламенную электрическую печь.

Концентрацию алюминия в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику, построенному по растворам сравнения. Рассчитывают содержание алюминия в субстанции.

201040018-2019

2.1.4.18. Свободный формальдегид

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье применяют [метод А](#). [Метод Б](#) применяют для вакцин, в которых для нейтрализации избыточного формальдегида используют натрия метабисульфит.

МЕТОД А

Вакцины, применяемые в медицине, разводят в 10 раз. Бактериальные анатоксины, применяемые в ветеринарии, разводят в 25 раз.

К 1 мл испытуемой вакцины, разведенной как указано выше, прибавляют 4 мл воды Р и 5 мл ацетилацетонового реактива Р1. Пробирку помещают на водяную баню и выдерживают при температуре 40 °С в течение 40 мин. Образцы просматривают вдоль вертикальной оси пробирок. Интенсивность окраски полученного раствора не должна превышать интенсивность окраски раствора сравнения, приготовленного аналогично испытуемой вакцине, с использованием вместо разведенной вакцины 1 мл раствора формальдегида Р, содержащего 20 мкг формальдегида (CH₂O) в одном миллилитре.

МЕТОД Б

Испытуемый раствор. Испытуемую вакцину разводят водой Р в соотношении 1:200. Если испытуемая вакцина представляет собой эмульсию, готовят эквивалентные разведения, используя водную фазу, отделенную подходящим способом (см. ниже). Если для отделения водной фазы применяют одну из методик, описанных ниже, используют разведение водной фазы в соотношении 1:20.

Растворы сравнения. Готовят растворы, содержащие 0,25 г/л, 0,50 г/л, 1,00 г/л, 2,00 г/л CH₂O, разведением раствора формальдегида Р водой Р. Затем готовят разведения каждого из полученных растворов водой Р в соотношении 1:200.

К 0,5 мл испытуемого раствора и каждого раствора сравнения прибавляют по 5,0 мл свежеприготовленного раствора 0,5 г/л метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида Р,

закрывают пробирки, встряхивают и оставляют на 60 мин. Затем добавляют по 1 мл реактива железа (III) хлорида и сульфаминовой кислоты Р и оставляют на 15 мин.

Измеряют оптическую плотность (2.1.2.24) полученных растворов при длине волны 628 нм. Содержание формальдегида в испытуемой вакцине определяют по калибровочной кривой, построенной с помощью растворов сравнения. Результаты анализа считаются достоверными, если коэффициент корреляции (r) калибровочной кривой составляет не менее 0,97.

Эмульсии. Если испытуемая вакцина представляет собой эмульсию, водную фазу отделяют, используя подходящую методику, и применяют для приготовления испытуемого раствора. Используют следующие методики.

(а) К 1,0 мл испытуемой вакцины прибавляют 1,0 мл изопропилмиристата Р и перемешивают. Добавляют 1,3 мл 1 М хлороводородной кислоты, 2,0 мл хлороформа Р и 2,7 мл раствора 9 г/л натрия хлорида Р, тщательно перемешивают. Центрифугируют с ускорением 15 000 g в течение 60 мин. Водную фазу переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой Р до 10,0 мл. Если описанная процедура не позволяет отделить водную фазу, к раствору натрия хлорида прибавляют раствор 100 г/л полисорбата 20 Р и повторяют процедуру, но центрифугируют с ускорением 22 500 g.

(б) К 1,0 мл испытуемой вакцины прибавляют 1,0 мл раствора 100 г/л натрия хлорида Р и перемешивают. Центрифугируют с ускорением 1000 g в течение 15 мин. Водную фазу переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой Р до 10,0 мл.

(в) К 1,0 мл испытуемой вакцины прибавляют 2,0 мл раствора 100 г/л натрия хлорида Р и 3,0 мл хлороформа Р, перемешивают. Центрифугируют с ускорением 1000 g в течение 5 мин. Переносят водную фазу в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора водой Р до 10,0 мл.

201040019-2019

2.1.4.19. Идентификация и контроль остаточных растворителей

Методики испытаний, описанные в данном общем методе, могут быть использованы:

1) для идентификации большинства остаточных растворителей классов 1 и 2 в активной субстанции, вспомогательном веществе или лекарственном препарате, если остаточные растворители неизвестны;

2) для определения предельного содержания остаточных растворителей классов 1 и 2, если они присутствуют в активной субстанции, вспомогательном веществе или лекарственном препарате;

3) для количественного определения растворителей класса 2, если их предельные нормы содержания превышают 1000 ppm (0.1%) или для количественного определения растворителей класса 3, при необходимости.

Остаточные растворители класса 1, класса 2 и класса 3 перечислены в общей фармакопейной статье 2.3.2.0. Остаточные растворители.

Для приготовления испытуемого образца ниже описаны три растворителя и статические условия ввода паровой фазы образца в хроматографическую систему. Из двух описанных хроматографических систем предпочтительной является система А. Систему В обычно используют для идентификации. Выбор методики приготовления испытуемого образца зависит от растворимости субстанции и в некоторых случаях от определяемых остаточных растворителей.

Такие остаточные растворители как формамид, 2-этоксиэтанол, 2-метоксиэтанол, этиленгликоль, N-метилпирролидон и сульфолан с трудом обнаруживаются в условиях парофазного анализа. Для контроля указанных остаточных растворителей следует применять другие подходящие методики.

Если методику испытания применяют для количественного определения остаточных растворителей в субстанции, она должна быть валидирована.

МЕТОДИКА

Определение проводят методом газовой хроматографии со статическим вводом паровой фазы (2.1.2.27).

Пробоподготовка 1. Испытуемый образец предназначен для контроля остаточных растворителей в водорастворимых субстанциях.

Раствор образца (1). 0,200 г испытуемого образца растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 20,0 мл.

Пробоподготовка 2. Образец предназначен для контроля остаточных растворителей в нерастворимых в воде субстанциях.

Раствор образца (2). 0,200 г испытуемого образца растворяют в диметилформамиде Р (ДМФ) и доводят тем же растворителем до объема 20,0 мл.

Пробоподготовка 3. Испытуемый образец предназначен для контроля N,N-диметилацетамида и/или N,N-диметилформамида, если известно или допускается, что один или оба растворителя присутствуют в субстанции.

Раствор образца (3). 0,200 г испытуемого образца растворяют в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне Р (ДМИ) и доводят тем же растворителем до объема 20,0 мл.

В некоторых случаях, когда ни одна из вышеприведенных методик приготовления образца не подходит, возможно использование другого растворителя и других подходящих условий статического ввода паровой фазы, пригодность которых должна быть доказана.

Раствор растворителя (а). К 1,0 мл СО растворителя класса 1 прибавляют 9 мл диметилсульфоксида Р и доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10,0 мл.

Растворы сравнения должны соответствовать следующим допустимым нормам содержания остаточных растворителей:

- бензол: 2 ppm;
- углерода тетрагидрид: 4 ppm;
- 1,2-дихлорэтан: 5 ppm;
- 1,1-дихлорэтан: 8 ppm;
- 1,1,1-трихлорэтан: 10 ppm.

Раствор растворителя (b). Соответствующие количества растворителей класса 2 растворяют в диметилсульфоксиде Р и доводят тем же растворителем до объема 100,0 мл. Полученный раствор разводят водой Р до концентрации 1/20 от значений предельной концентрации, приведенной в

[таблице 2](#) общей фармакопейной статьи 2.3.2.0. Остаточные растворители.

Раствор растворителя (с). 1,00 г растворителя или растворителей, содержащихся в субстанции, растворяют в диметилсульфоксиде Р или воде Р, в случае применимости, и доводят водой Р до объема 100,0 мл. Полученный раствор разводят до концентрации 1/20 от значений предельной концентрации, указанной в [таблице 1](#) или [2](#) общей фармакопейной статьи 2.3.2.0. Остаточные растворители.

Контрольный раствор. Готовят в условиях, описанных для раствора растворителя (с), но без добавления растворителя(ей) (используют для подтверждения отсутствия мешающих пиков).

Испытуемый раствор. 5,0 мл раствора испытуемого образца и 1,0 мл контрольного раствора помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (а) (класс 1). 1,0 мл раствора растворителя (а) и 5,0 мл соответствующего растворителя помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (а₁) (класс 1). 5,0 мл раствора испытуемого образца и 1,0 мл раствора растворителя (а) помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (b) (класс 2). 1,0 мл раствора растворителя (b) и 5,0 мл соответствующего растворителя помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (с). 5,0 мл раствора испытуемого образца и 1,0 мл раствора растворителя (с) помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (d). 1,0 мл контрольного раствора и 5,0 мл соответствующего растворителя помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Флаконы плотно укупоривают резиновой мембранной крышкой, покрытой политетрафторэтиленом и обвальцовывают алюминиевым колпачком. Встряхивают содержимое флакона до получения гомогенного раствора.

Для статического парофазного анализа могут быть использованы условия, приведенные в таблице 2.1.4.19.-1.

Таблица 2.1.4.19.-1. - Условия статического парофазного анализа

Рабочие параметры	Методика пробоподготовки		
	1	2	3
Температура уравнивания (°C)	80	105	80
Время уравнивания (мин)	60	45	45
Температура линии подачи газовой пробы (°C)	85	110	105
Газ-носитель: азот для хроматографии Р или гелий для хроматографии Р при соответствующем давлении			
Время пребывания под давлением (с)	30	30	30
Объем вводимой пробы (мл)	1	1	1

Для проведения хроматографического анализа могут быть использованы следующие

системы:

СИСТЕМА А

- колонка кварцевая капиллярная размером 30 м x 0,32 мм или 30 м x 0,53 мм, покрытая пленкой поперечно-сшитого полимера с 6% полицианопротил-фенилсилоксана и 94% полидиметилсилоксана толщиной 1,8 мкм или 3 мкм;

- газ-носитель азот для хроматографии Р или гелий для хроматографии Р;

- деление потока 1:5;

- линейная скорость газа-носителя около 35 см/с;

- детектор пламенно-ионизационный (для хлорированных остаточных растворителей класса 1 может быть также использован масс-спектрометр или детектор электронного захвата);

- температура колонки 40 °С в течение 20 мин, затем повышение температуры со скоростью 10 °С/мин до 240 °С и выдерживание при 240 °С в течение 20 мин;

- температура блока ввода проб 140 °С;

- температура детектора 250 °С.

В тех случаях, когда матрица мешает определению, используют систему В.

СИСТЕМА В

- колонка кварцевая капиллярная размером 30 м x 0,32 мм или 30 м x 0,53 мм, покрытая пленкой макрогола 20 000 Р толщиной 0,25 мкм;

- газ-носитель: азот для хроматографии Р или гелий для хроматографии Р;

- деление потока 1:5;

- линейная скорость газа-носителя около 35 см/с;

- детектор пламенно-ионизационный (для хлорированных остаточных растворителей класса 1 может быть также использован масс-спектрометр или детектор электронного захвата);

- температура колонки: 50 °С в течение 20 мин, затем повышение температуры со скоростью 6 °С/мин до 165 °С и выдерживание при температуре 165 °С в течение 20 мин;

- температура блока ввода проб 140 °С;

- температура детектора 250 °С.

В колонку, описанную для системы А, вводят 1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (а) и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить отношение сигнал/шум для пика 1,1,1-трихлорэтана. Отношение сигнал/шум должно быть не менее 5. Типичная хроматограмма представлена на рисунке 2.1.4.19.-1.

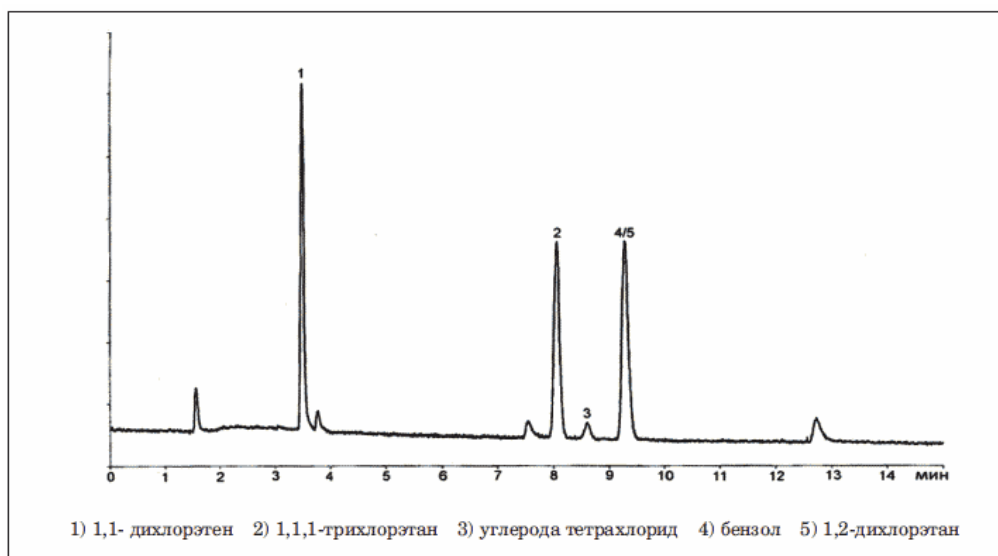


Рисунок 2.1.4.19.-1. - Типичная хроматограмма растворителей класса 1 при использовании условий, описанных для системы А и методики 1. Пламенно-ионизационный детектор

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (а1) вводят в колонку, описанную для системы А. На хроматограмме должны обнаруживаться пики остаточных растворителей класса 1.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (b) вводят в колонку, описанную для системы А, и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить разрешение между пиками ацетонитрила и метиленхлорида. Хроматографическая система считается пригодной, если полученная хроматограмма имеет сходство с хроматограммой, представленной на рисунке 2.1.4.19.-2, а разрешение между пиками ацетонитрила и метиленхлорида составляет не менее 1,0.

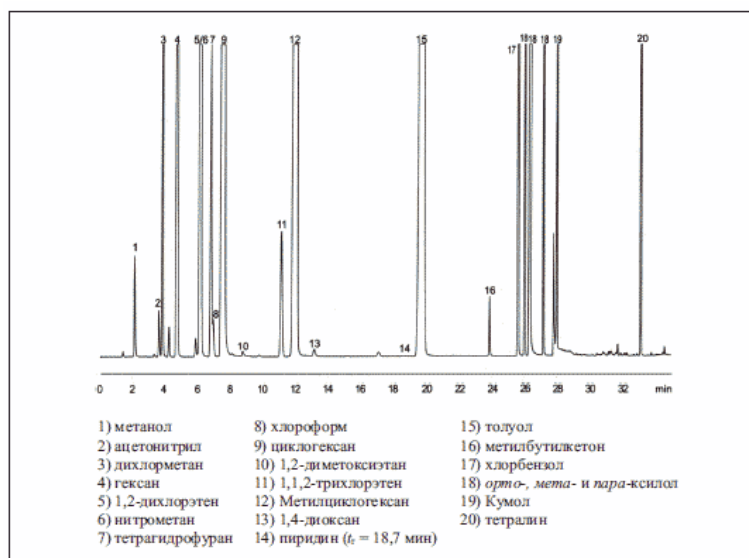


Рисунок 2.1.4.19.-2. - Хроматограмма растворителей класса 2 (раствор растворителя (b)) при использовании условий, описанных для системы А и методики 1. Пламенно-ионизационный детектор

1 мл равновесной паровой фазы испытуемого раствора вводят в колонку, описанную для системы А. Если на хроматограмме испытуемого раствора отсутствуют пики, соответствующие пикам остаточных растворителей на хроматограммах растворов сравнения (а) или (b),

испытуемый образец выдерживает испытание. Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пик, соответствующий пику любого остаточного растворителя на хроматограммах растворов сравнения (а) или (b), следует использовать [систему В](#).

В колонку, описанную для [системы В](#), вводят 1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (а) и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить отношение сигнал/шум для пика бензола. Отношение сигнал/шум должно быть не менее 5. Типичная хроматограмма представлена на рисунке 2.1.4.19.-3.

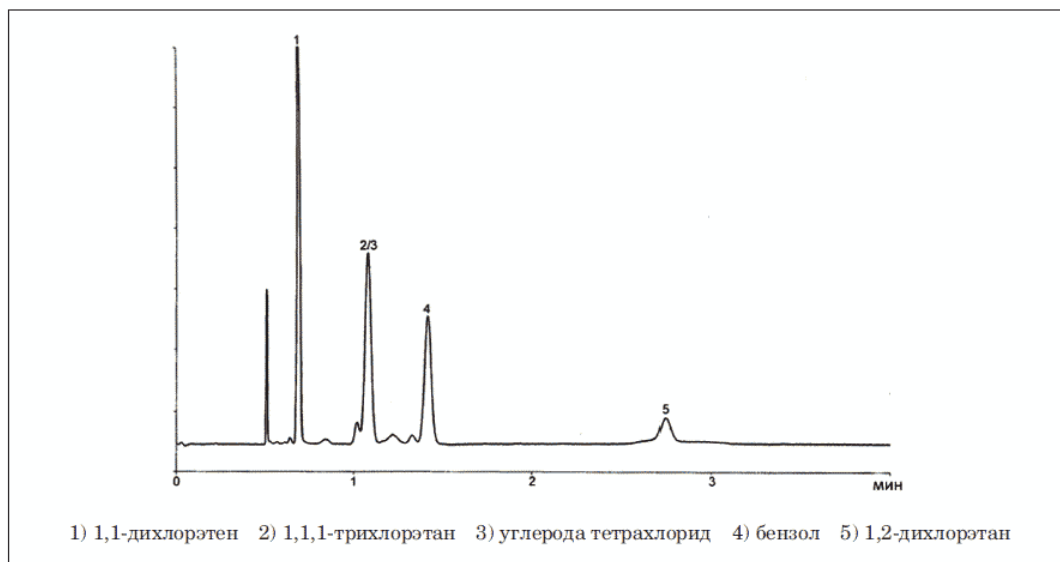


Рисунок 2.1.4.19.-3. - Хроматограмма остаточных растворителей класса 1 при использовании условий, описанных для системы В и методики 1. Пламенно-ионизационный детектор

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (а1) вводят в колонку, описанную для [системы В](#). На хроматограмме должны обнаруживаться пики остаточных растворителей класса 1.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (b) вводят в колонку, описанную для [системы В](#), и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить разрешение между пиками ацетонитрила и трихлорэтана. Хроматографическая система считается пригодной, если полученная хроматограмма имеет сходство с хроматограммой, представленной на рисунке 2.1.4.19.-4, а разрешение между пиками ацетонитрила и трихлорэтана составляет не менее 1,0.

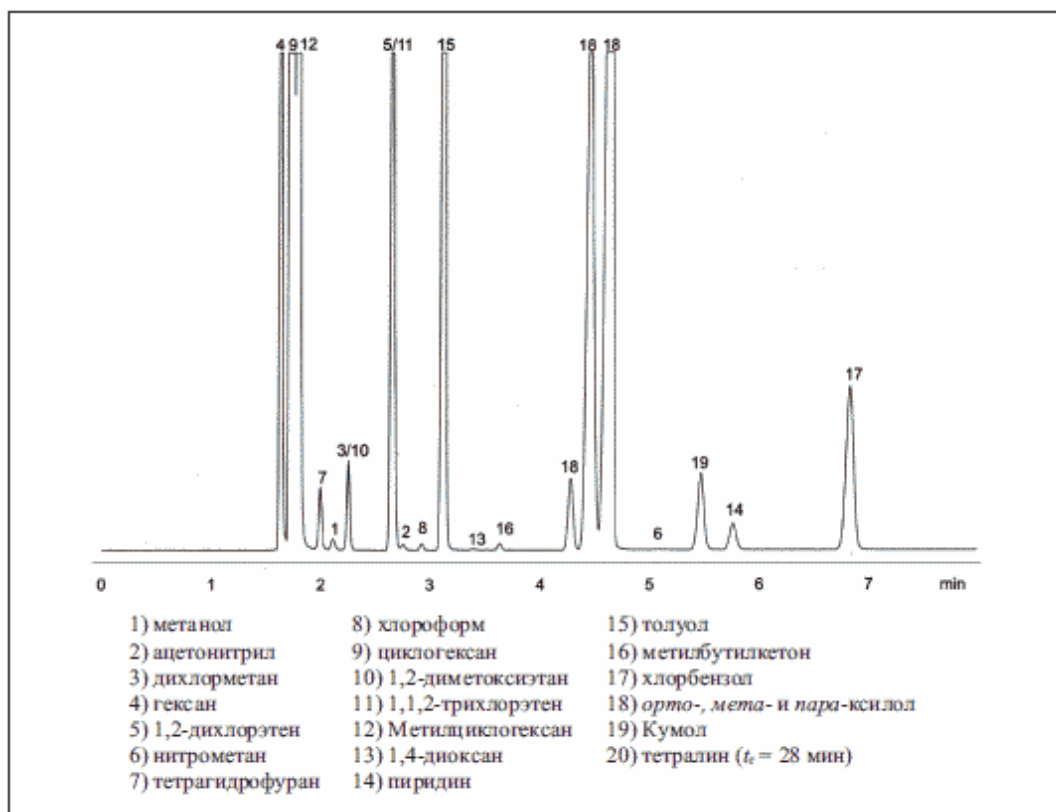


Рисунок 2.1.4.19.-4. - Типичная хроматограмма остаточных растворителей класса 2 (раствор растворителя (b)) при использовании условий, описанных для системы В и методики 1. Пламенно-ионизационный детектор

В колонку, описанную для системы В, вводят 1 мл паровой фазы испытуемого раствора. Если на хроматограмме испытуемого раствора отсутствуют пики, соответствующие пикам остаточных растворителей на хроматограммах растворов сравнения (a) и (b), испытуемый образец выдерживает испытание. Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается пик, соответствующий пикам любого остаточного растворителя на хроматограммах растворов сравнения (a) и (b), обнаруживаемый также при использовании системы А, поступают следующим образом.

Вводят 1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (c) в колонку, описанную для системы А или В. При необходимости чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота пика определяемого остаточного растворителя(ей) на полученной хроматограмме составляла не менее 50% от полной шкалы регистрирующего устройства.

Вводят 1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (d). Не должны наблюдаться мешающие пики.

Хроматографируют по 1 мл паровой фазы испытуемого раствора и раствора сравнения (c), повторное хроматографирование проводят не менее трех раз.

Средняя площадь пика остаточного растворителя(ей), вычисленная из хроматограмм испытуемого раствора, не должна превышать половину средней площади пика остаточного растворителя(ей), вычисленной из хроматограмм раствора сравнения (c). Результаты анализа считаются достоверными, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для разницы площадей пиков растворителей на трех хроматограммах раствора сравнения (c) и испытуемого раствора, составляет не более 15%.

Диаграмма методики анализа представлена на рисунке 2.1.4.19.-5.

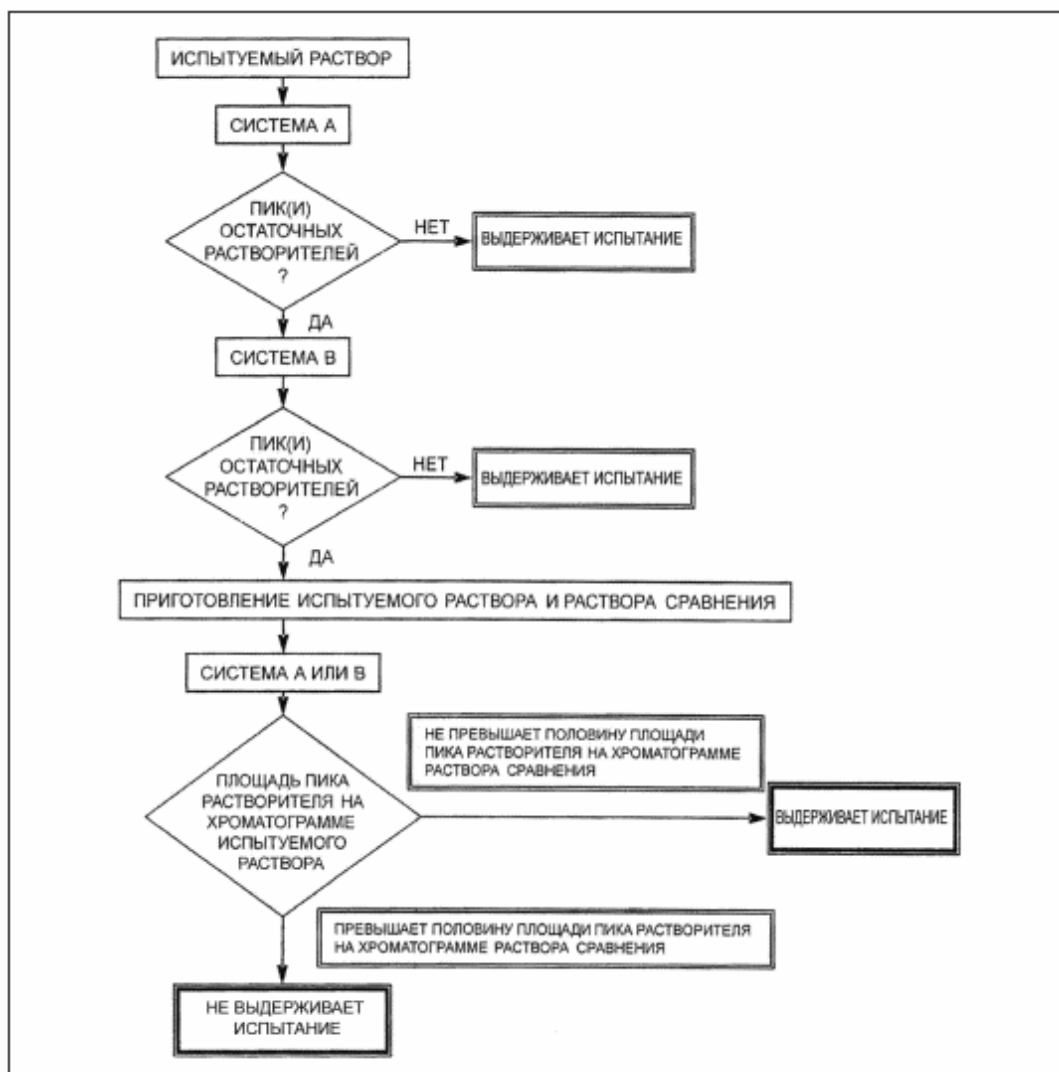


Рисунок 2.1.4.19.-5. - Диаграмма идентификации и определения допустимых норм содержания остаточных растворителей

Если содержание остаточных растворителей (классов 2 или 3) составляет 0,1% и более, то для их количественного определения может быть использован метод стандартных добавок.

201040020-2019

2.1.4.20. N,N-диметиланилин

МЕТОД А

Испытание проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27), используя в качестве внутреннего стандарта N,N-диэтиланилин Р.

Раствор внутреннего стандарта. 50 мг N,N-диэтиланилина Р растворяют в 4 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и доводят водой Р до объема 50 мл. 1 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100 мл.

Испытуемый раствор. 0,50 г испытуемого образца помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 30,0 мл воды Р, затем прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и нагревают полученный раствор до температуры 26 - 28 °С. Добавляют 1,0 мл раствора

натрия гидроксида концентрированного Р и перемешивают до полного растворения. Прибавляют 2,0 мл триметилпентана Р, встряхивают в течение 2 мин и оставляют до расслоения. Используют верхний слой.

Раствор сравнения. 50,0 мг N,N-диэтиланилина Р растворяют в 4,0 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой Р до 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл данного раствора доводят водой Р до объема 30,0 мл. Прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и 1,0 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р, добавляют 2,0 мл триметилпентана Р, встряхивают в течение 2 мин и оставляют до расслоения. Используют верхний слой.

Определение может быть проведено на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- кварцевая колонка капиллярная размером 25 м x 0,32 мм, покрытая пленкой поперечно-сшитого полиметилфенилсилоксана Р толщиной 0,52 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- деление потока 1:20;
- давление на входе в колонку 50 кПа;
- объемная скорость сбрасываемого газа-носителя 20 мл/мин;
- кварцевая вставка в испаритель длиной около 1 см, заполненная слоем диатомита для газовой хроматографии Р, пропитанным полидиметилсилоксаном Р в количестве 10% (м/м);
- температура колонки 150 °С в течение 5 мин, затем повышение температуры со скоростью 20 °С/мин до 275 °С и удерживание температуры в течение 3 мин;
- температура блока ввода проб 220 °С;
- температура детектора 300 °С.

Время удерживания пика N,N-диэтиланилина составляет около 3,6 мин, N,N-диэтиланилина - около 5,0 мин.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

МЕТОД В

Испытание проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27), используя в качестве внутреннего стандарта нафталин Р.

Раствор внутреннего стандарта. 50 мг нафталина Р растворяют в циклогексане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят циклогексаном Р до объема 100 мл.

Испытуемый раствор. 1,0 г субстанции помещают в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют верхний слой.

Раствор сравнения. К 50,0 мг N,N-диэтиланилина Р прибавляют 2 мл хлороводородной кислоты Р и 20 мл воды Р, встряхивают до полного растворения и доводят объем раствора водой Р до 50,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 250,0 мл. К 1,0 мл данного

раствора, помещенного в пробирку с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 5 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Пробирку закрывают пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. При необходимости центрифугируют и используют верхний слой.

Хроматографирование может быть проведено на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 2 м x 2 мм, заполненная диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р, пропитанным полиметилфенилсилоксаном Р в количестве 3% (м/м);

- газ-носитель азот для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя 30 мл/мин;

- температура колонки 120 °С;

- температура блока ввода проб 150 °С;

- температура детектора 150 °С.

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

201040021-2019

2.1.4.21. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. При использовании закрытых реакционных сосудов высокого давления и микроволнового лабораторного оборудования необходимо соблюдать требования инструкции по технике безопасности и эксплуатации производителя.

ПРИБОР

Прибор обычно состоит из следующих частей:

- политетрафторэтиленовых, перфторалкоксиполимерных, кварцевых или стеклянных сосудов в качестве реакционных, вместимостью от 20 мл до 150 мл с воздухонепроницаемой крышкой, клапана для регулирования давления внутри контейнера и политетрафторэтиленовой трубки для выброса газа;

- системы, обеспечивающей изоляцию сосудов от доступа воздуха и использующей одинаковую торсионную силу для каждого из них;

- программируемой микроволновой печи (например, с магнитной частотой 2450 МГц и избирательной мощностью от 0 до (1500 +/- 70) Вт на 1% повышения), программирующего цифрового компьютера, микроволнового резонатора, покрытого политетрафторэтиленом, с вентилятором с изменяющейся скоростью выброса, вращающегося диска приводной системы и отводной трубки для пара;

- атомно-абсорбционного спектрометра (2.1.2.21), атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41) или масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой.

МЕТОДИКА

Испытания проводят методами атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС) (2.1.2.22), атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) (2.1.2.41) или масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП). Отклонения от экспериментальных параметров процедуры пробоподготовки и методика, описанная ниже, приемлемы при условии соблюдения валидационных требований и выполнения испытания пригодности системы в день анализа.

Пробоподготовка 1

Перед использованием всю стеклянную посуду и лабораторное оборудование очищают раствором 10 г/л азотной кислоты Р.

Испытуемый раствор. В реакционный сосуд помещают указанное количество испытуемого образца (около 0,50 г измельченной лекарственного растительного сырья), прибавляют 4 мл хлороводородной кислоты, свободной от тяжелых металлов, Р и 6 мл азотной кислоты, свободной от тяжелых металлов, Р и перемешивают. Сосуд должен быть воздухонепроницаемым.

Реакционный сосуд помещают в микроволновую печь и программируют нагревание в три этапа в соответствии со следующей программой: 80% мощности в течение 15 мин, 100% мощности в течение 5 мин, 80% мощности в течение 20 мин. Для испытания используют семь сосудов с испытуемым раствором.

По окончании цикла сосуды охлаждают на воздухе или в воде. После охлаждения каждый реакционный сосуд открывают и переносят полученный прозрачный бесцветный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл. Каждый реакционный сосуд дважды ополаскивают азотной кислотой разбавленной, свободной от тяжелых металлов, Р порциями по 15 мл. Смывы переносят в ту же мерную колбу и доводят объем раствора водой Р до 50,0 мл. При необходимости допускается использование модификаторов (например, при определении методом атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС) с электротермической атомизацией 1,0 мл раствора 10 г/л магния нитрата Р и 1,0 мл раствора 100 г/л аммония дигидрофосфата Р) и стабилизирующих агентов.

Контрольный раствор. 4 мл хлороводородной кислоты, свободной от тяжелых металлов, Р и 6 мл азотной кислоты, свободной от тяжелых металлов, Р смешивают в реакционном сосуде и выдерживают в микроволновой печи по той же программе, что и испытуемый раствор.

Пробоподготовка 2

Минерализацию проводят в системе микроволнового разложения. Разложение в микроволновой системе возможно в различном аппаратном исполнении при использовании различных кислот и реагентов. При использовании таких систем нужно придерживаться рекомендаций фирмы-изготовителя. Необходимо валидировать методику разложения лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

Испытуемый раствор. Около 0,5 г (точная навеска) измельченного лекарственного растительного сырья/лекарственного растительного препарата помещают в сосуд для микроволнового разложения, прибавляют 4 мл воды Р и 6 мл азотной кислоты Р, осторожно перемешивают до полного смачивания и выдерживают в течении 10 - 15 мин. Сосуд герметично закрывают, помещают его в защитный кожух и затем в ротор микроволновой системы. Далее проводят обработку по программе, приведенной в таблице 2.1.4.21.-1.

В конце цикла сосуд охлаждают на воздухе, осторожно открывают и полученный прозрачный или с небольшим осадком раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, фильтруя через беззольный фильтр, промытый 0,1 М хлороводородной кислотой, доводят объем раствора водой Р до 25,0 мл и перемешивают.

Таблица 2.1.4.21.-1. - Программа обработки образцов лекарственного растительного сырья/препарате в системе микроволнового разложения

Этап	Время (мин)	Температура (°C)	Мощность излучения (Вт)
1	9	80	до 550
2	7	160	до 1500
3	10	200	до 1800
4	14	200	до 1500

Контрольный раствор. 4 мл воды Р и 6 мл азотной кислоты Р смешивают в реакционном сосуде и выдерживают в роторе микроволновой системы по той же программе, что и испытуемый раствор.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА, КАДМИЯ, МЕДИ, НИКЕЛЯ И СВИНЦА МЕТОДОМ ААС (2.1.2.22) С ЭЛЕКТРОТЕРМИЧЕСКИМ СПОСОБОМ АТОМИЗАЦИИ

МЕТОД А

Содержание мышьяка, кадмия, меди, никеля и свинца определяют методом калибровочной кривой (2.1.2.22, [метод I](#)) или методом стандартных добавок (2.1.2.22, [метод II](#)), используя растворы сравнения каждого тяжелого металла и характеристики прибора, приведенные в таблице [2.1.4.21.-1](#).

Значение оптической плотности контрольного раствора автоматически вычитается из полученного значения оптической плотности испытуемого раствора, приготовленного в соответствии с [пробоподготовкой 1](#).

МЕТОД Б

Содержание мышьяка, кадмия и свинца определяют методом калибровочной кривой (2.1.2.22, [метод I](#)) в условиях, приведенных в таблице 2.1.4.21.-3.

Таблица 2.1.4.21.-3. - Характеристики прибора для метода ААС с электротермическим способом атомизации и условия проведения анализа

Параметр		Pb	Cd	As
Характеристика прибора				
Длина волны	нм	283,3	228,8	193,7
Ширина щели	нм	0,5	0,5	0,5R
Сила тока лампы	мА	10	4	11
Температура озоления	°C	800	600	1400
Температура	°C	2000	1700	2600

атомизации

Тип интегрирования	по площади пика	по площади пика	по площади пика
Система коррекции фона (на эффекте Зеемана)	вкл.	вкл.	вкл.
Объем пробы испытуемого раствора, мл	20	10	30 (за 2 раза)
Объем дозирования модификатора, мкл	10	10	10 (за 2 раза)

Испытуемый раствор и контрольный раствор готовят в соответствии с пробоподготовкой методикой 2.

Содержание элементов в испытуемых растворах определяют по калибровочной кривой. Растворы для построения графиков готовят из стандартных растворов соответствующих ионов. Для определения содержания свинца график строят, используя растворы с концентрацией ионов свинца 0,005 мкг/мл; 0,01 мкг/мл; 0,02 мкг/мл; 0,04 мкг/мл, для определения содержания кадмия - растворы с концентрацией ионов кадмия 0,0005 мкг/мл, 0,001 мкг/мл, 0,002 мкг/мл, 0,003 мкг/мл, для определения содержания мышьяка - растворы с концентрацией ионов мышьяка 0,002 мкг/мл; 0,004 мкг/мл; 0,006 мкг/мл; 0,008 мкг/мл.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА И РТУТИ МЕТОДОМ ААС (2.1.2.22) С АТОМИЗАЦИЕЙ СПОСОБОМ ХОЛОДНОГО ПАРА ИЛИ ГИДРИДНЫМ СПОСОБОМ

МЕТОД А

Содержание мышьяка и ртути определяют методом калибровочной кривой (2.1.2.22, [метод I](#)) или методом стандартных добавок 2.1.2.22, [метод II](#)), используя растворы сравнения мышьяка и ртути и автоматизированную систему генерирования непрерывного потока паров гидридов определяемого элемента.

Значение оптической плотности контрольного раствора автоматически вычитается из полученного значения оптической плотности испытуемого раствора.

Мышьяк

Раствор образца. К 19,0 мл испытуемого раствора или контрольного раствора, приготовление которых описано выше, прибавляют 1 мл раствора 200 г/л калия йодида Р. Испытуемый раствор выдерживают при комнатной температуре около 50 мин или при температуре 70 °С около 4 мин.

Кислотный реактив. Хлороводородная кислота, свободная от тяжелых металлов, Р.

Восстанавливающий реактив. Раствор 6 г/л натрия тетрагидробората Р в растворе 5 г/л натрия гидроксида Р.

Допускается использование характеристик прибора, приведенных в таблице 2.1.4.21.-2.

Таблица 2.1.4.21.-2. - Характеристики прибора для метода ААС с электротермическим способом атомизации

Характеристики прибора		As	Cd	Cu	Ni	Pb
Длина волны	нм	193,7	228,8	324,8	232	283,5
Ширина щели	нм	0,5	0,5	0,5	0,2	0,5
Сила тока лампы	мА	10	6	7	10	5
Температура озоления	°С	1400	800	800	800	800
Температура атомизации	°С	2600	1800	2300	2500	2200
Скорость потока газа	л/мин	3	3	3	3	3

Ртуть

Раствор образца. Испытуемый и контрольный растворы готовят в соответствии с ранее приведенным описанием.

Кислотный реактив. Раствор 515 г/л хлороводородной кислоты, свободной от тяжелых металлов, Р.

Восстанавливающий реактив. Раствор 10 г/л олова хлорида Р в хлороводородной кислоте разбавленной, свободной от тяжелых металлов, Р.

Допускается использование характеристик прибора, приведенных в таблице 2.1.4.21.-4.

Таблица 2.1.4.21.-4. - Характеристики прибора для метода ААС с атомизацией способом холодного пара или гидридным способом

Характеристики прибора		As	Hg
Длина волны	нм	193,7	253,7
Ширина щели	нм	0,2	0,5
Сила тока лампы	мА	10	4
Скорость потока кислотного реактива	мл/мин	1,0	1,0
Скорость потока восстанавливающего реактива	мл/мин	1,0	1,0
Скорость потока раствора образца	мл/мин	7,0	7,0
Адсорбционная кювета		кварцевая (нагреваемая)	кварцевая (ненагреваемая)
Скорость потока азота	л/мин	0,1	0,1

МЕТОД Б

Содержание ртути определяют методом калибровочной кривой (2.1.2.22, [метод I](#)) в условиях, приведенных в таблице 2.1.4.21.-5.

Таблица 2.1.4.21.-5. - Характеристика прибора для метода ААС с атомизацией гидридным способом

Характеристика прибора		Hg
Длина волны	нм	253,7
Ширина щели, нм	нм	0,5R
Сила тока лампы	мА	3

Испытуемый раствор и контрольный раствор готовят в соответствии с [пробоподготовкой 2](#).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА, КАДМИЯ, МЕДИ, РТУТИ, НИКЕЛЯ И СВИНЦА МЕТОДОМ АЭС-ИСП (2.1.2.41)

Содержание мышьяка, кадмия, меди, ртути, никеля и свинца определяют методом калибровочной кривой (2.1.2.22, [метод I](#)), используя растворы сравнения каждого элемента или смеси всех определяемых элементов, а также характеристики прибора, приведенные в таблице 2.1.4.21.-6.

Таблица 2.1.4.21.-6. - Характеристики прибора для метода АЭС-ИСП

Характеристики прибора		As	Cd	Cu	Hg	Ni	Pb
Длина волны	нм	193,696/1 97,197/18 9,042	214,438 /226,50 2/228,8 02	324,754 /327,39 6/224,7 00	189,950 /253,65 2/435,8 35	231.604 /231,99 7/352,4 54	220,351/ 283,306/ 168,215
Аргон, линия монитора	нм	430,010	430,010	430,010	430,010	430,010	430,010
Энергия плазмы	Вт	1200	1200	1200	1200	1200	1200
Пик алгоритма с коррекцией фона		да	да	да	да	да	да

Значение интенсивности эмиссии контрольного раствора автоматически вычитается из полученного значения интенсивности эмиссии испытуемого раствора.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА, КАДМИЯ, МЕДИ, РТУТИ, НИКЕЛЯ И СВИНЦА МЕТОДОМ МС-ИСП

Содержание мышьяка, кадмия, меди, ртути, никеля и свинца определяют методом калибровочной кривой (2.1.2.22, [метод I](#)), используя растворы сравнения каждого элемента, аналитические изотопы и дополнительные массы, приведенные в таблице 2.1.4.21.-7.

Таблица 2.1.4.21.-7. - Рекомендуемые аналитические изотопы и дополнительные массы для метода МС-ИСП

Изотоп	Определяемый элемент
75	Мышьяк
106, 108, 111, 114	Кадмий
63, 65	Медь
202	Ртуть
60, 62	Никель
206, 207, 208	Свинец

Интенсивность сигнала контрольного раствора автоматически вычитается из полученного значения интенсивности сигнала испытуемого раствора.

Предельно допустимое содержание тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах не должно превышать значений, приведенных в таблице 2.1.4.21.-8.

Таблица 2.1.4.21.-8. - Предельно допустимое содержание тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах

Элемент	Предельно допустимое содержание, ppm
Свинец	6,0
Кадмий	1,0
Ртуть	0,1
Мышьяк	0,5

ПРИГОДНОСТЬ СИСТЕМЫ

Испытание на пригодность системы должно осуществляться в день анализа для обеспечения приемлемости пробоподготовки и системы измерения.

Критерии приемлемости для приготовления раствора образца: прозрачный раствор.

Критерии приемлемости для системы измерения: измеренная концентрация стандартного раствора элемента, находящаяся в пределах диапазона концентраций используемой калибровочной кривой, не должна отличаться от фактической концентрации более чем на 20%.

ВАЛИДАЦИОННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Аналитические методики должны быть подтверждены в соответствии с требованиями общих методов ААС (2.1.2.22), АЭС-ИСП (2.1.2.41) и МС-ИСП. Кроме того, должны выполняться следующие критерии. СПЕЦИФИЧНОСТЬ Специфичность представляет собой способность аналитических методик пробоподготовки и измерения обеспечивать достоверное определение элемента(ов) в присутствии предполагаемых компонентов (например, газа-носителя, примесей, матрицы). Критерии приемлемости: методика должна быть способна однозначно оценивать каждый определяемый элемент в присутствии предполагаемых компонентов, в том числе других тяжелых металлов, компонентов матрицы и других источников помех; специфичность

подтверждается соответствием требованию для правильности определения элемента(ов).

ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ

Диапазон калибровки для каждого металла должен быть в пределах линейного диапазона методики; испытуемые растворы, содержащие остаточные количества металла в концентрации за пределами диапазона определения, могут быть разведены до концентрации в диапазоне калибровки.

Критерии приемлемости: диапазон подтверждается соответствием требованию для открываемости.

ПРАВИЛЬНОСТЬ

Правильность подтверждают с помощью сертифицированного стандартного образца или путем выполнения требования на открываемость.

Открываемость. Открываемость может определяться на испытуемом образце субстанции, в который внесено известное количество стандартного образца элемента (три значения концентрации в диапазоне от 50% до 150% от установленного спецификацией предельного значения, даже если истинная концентрация стандартного образца соответствует указанному значению) в трех параллельных опытах.

Критерии приемлемости: открываемость должна составлять от 70% до 150% для среднего значения из трех определений каждой концентрации.

ПОВТОРЯЕМОСТЬ

Испытуемые образцы. Готовят шесть отдельных испытуемых образцов с добавлением подходящего стандартного образца с концентрацией, соответствующей регламентируемому уровню, или готовят образцы в трех концентрациях для трех параллельных опытов.

Критерии приемлемости: относительное стандартное отклонение в обоих случаях не должно превышать значения, указанные в таблице 2.4.27.-9.

ВНУТРИЛАБОРАТОРНАЯ ПРЕЦИЗИОННОСТЬ

Должно быть установлено влияние случайных факторов (внутрилабораторные изменения) на аналитическую прецизионность методики. Приемлемыми испытаниями для установления внутрилабораторной прецизионности является проведение повторного анализа в разные дни, или на разных приборах, или разными аналитиками. Для подтверждения внутрилабораторной прецизионности требуется только одно из трех испытаний.

Критерии приемлемости: относительное стандартное отклонение не должно превышать значения, указанные в таблице 2.1.4.21.-9.

Таблица 2.1.4.21.-9. - Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность в зависимости от диапазона концентрации металла

Диапазон концентрации металла (мг/кг)	Повторяемость (RSD) (%)	Внутрилабораторная прецизионность (RSD) (%)
0,01 - 1	20	32
> 1	10	16

ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Определяют наименьшую концентрацию, соответствующую критериям приемлемости. При этом используют результаты определения правильности.

Критерии приемлемости: предел количественного определения должен быть ниже предельного значения спецификации.

ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ (ПРИМЕНИМ ТОЛЬКО ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ НА ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ)

Определяют наименьшую концентрацию, сигнал которой четко отличается от сигнала контрольного раствора.

Критерии приемлемости: предел обнаружения не должен превышать более чем в 0,1 раза концентрацию, соответствующую предельному значению спецификации.

201040022-2019

2.1.4.22. 2-этилгексановая кислота

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27), используя в качестве внутреннего стандарта 3-циклогексилпропановую кислоту Р.

Раствор внутреннего стандарта. 100 мг 3-циклогексилпропановой кислоты Р растворяют в циклогексане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Испытуемый раствор. К 0,300 г испытуемого образца прибавляют 4,0 мл 33% (об/об) хлороводородной кислоты Р. Энергично встряхивают в течение 1 мин с 1,0 мл раствора внутреннего стандарта. Оставляют до расслоения, при необходимости центрифугируют. Для испытания используют верхний слой.

Раствор сравнения. 75,0 мг 2-этилгексановой кислоты Р растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 4,0 мл 33% (об/об) хлороводородной кислоты Р и энергично встряхивают в течение 1 мин. Оставляют до расслоения (при необходимости центрифугируют для лучшего разделения слоев). Для испытания используют верхний слой.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- кварцевая колонка капиллярная с широким отверстием размером 10 м Ч 0,53 мм, покрытая пленкой макроглола 20 000 2-нитротерефталата Р толщиной 1,0 мкм;
- газ-носитель гелий для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя 10 мл/мин;
- режим программирования температуры:

Время (мин)	Температура (°C)	Скорость подъема температуры (°C/мин)	Примечания
-------------	------------------	---------------------------------------	------------

Колонка	0 - 2	40	-	Изотермический режим
	2 - 7,3	40 → 200	30	Линейный градиент температуры
	7,3 - 10,3	200	-	Изотермический режим
Блок ввода проб		200		
Детектор		300		

Хроматографируют по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Хроматографическая система считается пригодной, если разрешение между пиками 2-этилгексановой кислоты (первый пик) и внутреннего стандарта составляет не менее 2,0.

Содержание 2-этилгексановой кислоты в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_T \times I_S \times m_S \times 2}{S_S \times I_T \times m_T} ,$$

где: S_T - площадь пика 2-этилгексановой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_S - площадь пика 2-этилгексановой кислоты на хроматограмме раствора сравнения;

I_T - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

I_S - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения;

m_T - навеска испытуемого образца в граммах;

m_S - навеска 2-этилгексановой кислоты в граммах.

201040023-2022

2.1.4.23. Определение примесей элементов

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

В данной общей фармакопейной статье описывается общий подход к определению примесей элементов в субстанциях для фармацевтического применения или лекарственных препаратах. Ввиду существенного различия химической структуры веществ и пределов содержания элемента(ов), указанных в спецификациях качества и (или) нормативных документах по качеству, описание всех подходящих методик пробоподготовки и способов измерения представляется нецелесообразным. В связи с этим для указанной цели может использоваться любой метод, соответствующий требованиям данной общей фармакопейной статьи.

Результаты анализа принимаются лишь в случае, если пригодность системы подтверждена с помощью подходящего испытания. Перед применением методики аналитик должен обеспечить ее пригодность для используемых образцов и приборов. Это достигается путем применения процедуры валидации к методикам, не описанным в частной фармакопейной статье, или путем проверки пригодности системы для методик, описанных в частной фармакопейной статье. Схемы принятия решения для выбора методик пробоподготовки и способов измерения представлены на

рисунках 2.1.4.23.-1 и 2.1.4.23.-2.

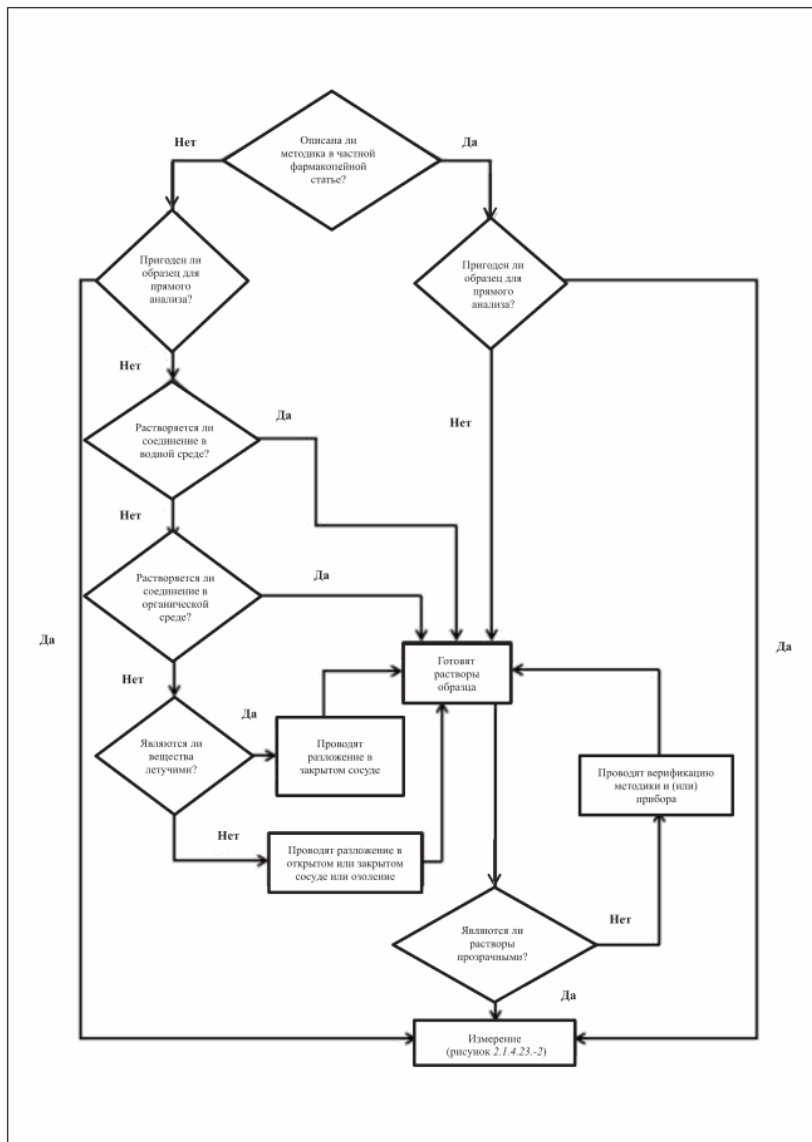


Рисунок 2.1.4.23.-1. - Схема принятия решения для выбора методики пробоподготовки при определении примесей элементов

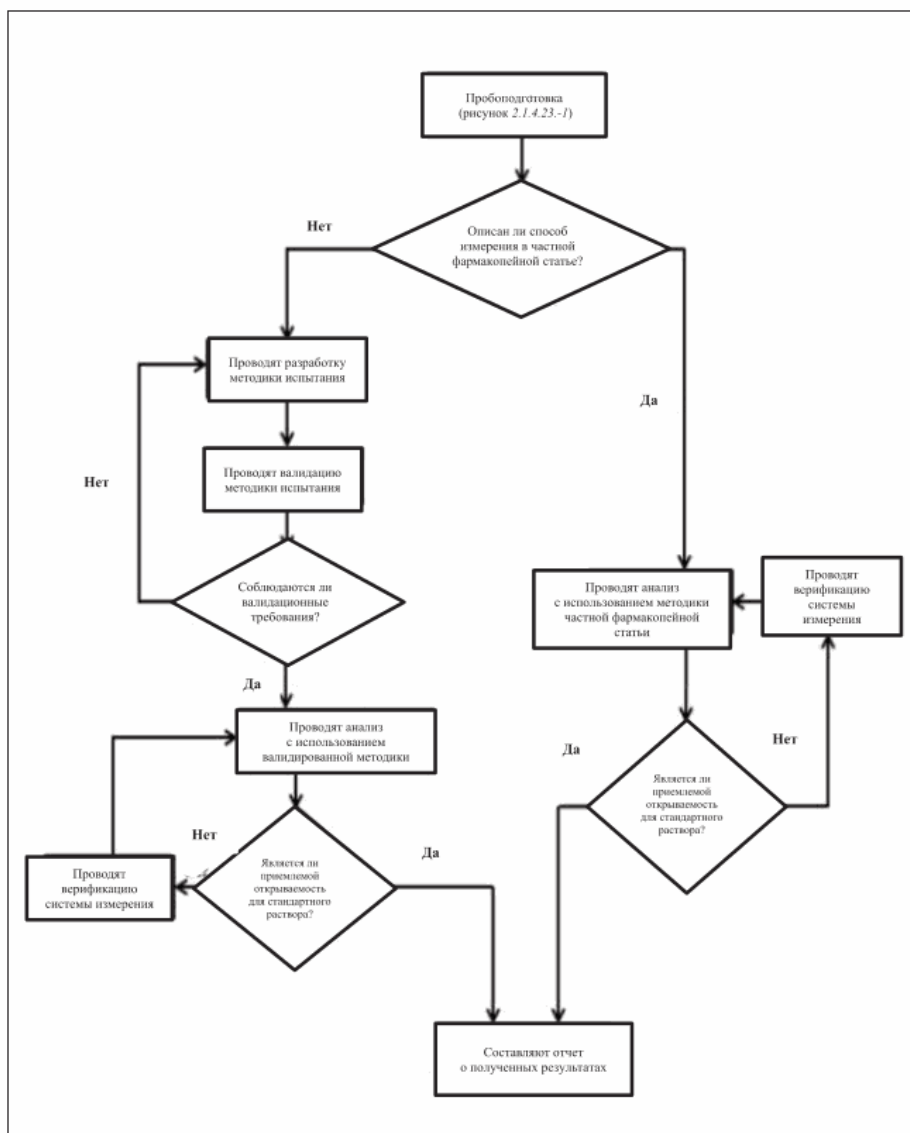


Рисунок 2.1.4.23.-2. - Схема принятия решения для выбора способа измерения при определении примесей элементов

МЕТОДИКИ

Поскольку стандартная методика не предоставляется для каждого элемента, матрицы и концентрации, выбор методики (включая пробоподготовку), способа детектирования и параметров прибора, должен проводиться самим аналитиком согласно схемам, изображенным на [рисунках 2.1.4.23.-1](#) и [2.1.4.23.-2](#).

Для определения методики пробоподготовки используют схему на [рисунке 2.1.4.23.-1](#), а для определения методики измерения - схему на [рисунке 2.1.4.23.-2](#). Методика пробоподготовки должна обеспечивать получение количества образца, достаточного для определения каждого элемента в соответствии с пределами, указанными в частной или общей фармакопейных статьях.

Для определения примесей элементов могут применяться все подходящие методики пробоподготовки и способы измерения (например,

[2.1.2.21](#). Атомно-эмиссионная спектрометрия (АЭС),

[2.1.2.22](#). Атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС),

2.1.2.48. Рентгенофлуоресцентная спектрометрия (РФС),

2.1.2.41. Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП),

2.1.2.55. Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП),

2.1.4.2. Мышьяк,

2.1.4.8. Тяжелые металлы,

2.1.4.9. Железо,

2.1.4.10. Свинец в сахарах,

2.1.4.15. Никель в полиолах,

2.1.8.22. Определение никеля в гидрогенизированных растительных маслах),

если перед использованием методики верифицированы путем проверки пригодности системы или проведения валидации в соответствии с данной общей фармакопейной статьей.

Если методика пробоподготовки и (или) способ измерения не описаны в частной фармакопейной статье, должна быть разработана и валидирована подходящая методика пробоподготовки и (или) способ измерения ([рисунки 2.1.4.23.-1](#) и [2.1.4.23.-2](#)).

ПРОБОПОДГОТОВКА

Пробоподготовка является критической стадией элементного анализа. Многие способы, не использующие прямое измерение, в значительной степени зависят от переноса пробы.

При использовании системы атомизации большинство общепринятых средств, с помощью которых проба вводится в систему атомизации, сводится к распылению растворов. В этом случае твердые образцы должны растворяться для введения в систему атомизации. Образцы могут растворяться в любом подходящем растворителе. Особенно рекомендуется для растворения применение воды или разбавленной азотной кислоты ввиду минимальных мешающих факторов в сравнении с другими растворителями. Для растворения образцов могут использоваться хлороводородная кислота, фтороводородная кислота, хлорная кислота, серная кислота и водорода пероксид различных концентраций. Вязкость серной кислоты выше, чем у других кислот, что должно учитываться ввиду ее повсеместного влияния на текучесть раствора.

Выбор растворителей также включает, но не ограничивается применением разбавленных оснований, неразбавленных или разбавленных органических растворителей, смесей кислот или оснований и смесей органических растворителей. Используемые кислоты, основания и водорода пероксид должны быть высокой чистоты, особенно при применении метода МС-ИСП. Для приготовления водных растворов применяют воду дистиллированную деионизированную Р. Растворители для разведения (разбавители), если их используют в анализе, должны проверяться на отсутствие мешающих факторов. Поскольку не всегда возможно получение органических растворителей, не содержащих примесей элементов, должны применяться органические растворители наиболее высокой чистоты в отношении таких загрязнителей. При использовании методов особенно с ИСП, в которых образцы вводят в плазму путем распыления растворов, важно учитывать возможное влияние матрицы и мешающих факторов, исходящих от растворителя. При анализе методами АЭС-ИСП и МС-ИСП в случаях, когда правильность и прецизионность не достаточны, должен использоваться подходящий внутренний стандарт и (или) стандартная матрица, соответствующая образцам. В любом случае при подборе подходящего внутреннего стандарта следует учитывать определяемый элемент(ы), его энергию ионизации, длины волн или массу, а также природу матрицы образца.

Если установлено, что образец не растворяется ни в каком подходящем растворителе, могут применяться разнообразные способы высокотемпературного разложения и озоления. К ним относятся разложение на плитке, озоление и микроволновое разложение с использованием открытых и закрытых сосудов.

Решение относительно используемых способов разложения зависит от природы испытуемого образца и определяемого элемента(ов), а также диапазона определяемых концентраций элементов. При анализе летучих веществ, содержащих определяемый элемент(ы), не рекомендуется использование открытых сосудов для разложения. Пригодность способа разложения как в открытом, так и закрытом сосудах следует подтвердить в опытах по определению величины открываемости для проверки отсутствия в допустимых пределах потерь летучих веществ, содержащих определяемый элемент(ы), при пробоподготовке. Методику разложения считают пригодной, если полученный раствор является прозрачным.

Важно учитывать выбор типа, материала конструкции, предварительную обработку и очистку аналитического лабораторного оборудования, используемого в элементном анализе. Материал должен быть инертным и, в зависимости от конкретного применения, устойчивым к щелочам, кислотам и (или) органическим растворителям. Некоторые анализы, особенно в случае ультраследовых количеств, должны проводиться с осторожностью для предотвращения адсорбции примесей элементов на поверхности сосуда. Загрязнение растворов образца примесями элементов и ионами, извлекаемыми из материала сосуда, также может приводить к неправильным результатам.

Допускается применение мерной стеклянной посуды, не отвечающей требованиям класса А соответствующего международного стандарта Международной организации по стандартизации, если валидация методики, предусматривающей использование такой посуды, или испытание на пригодность системы экспериментально подтверждают пригодность методики для предполагаемой цели.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ. При использовании реакционных сосудов высокого давления и микроволнового лабораторного оборудования необходимо соблюдать требования инструкции по технике безопасности и эксплуатации производителя.

ИЗМЕРЕНИЕ

Методика. Выбор способов измерения зависит, в основном, от матрицы образца, характеристик и пределов содержания определяемого(ых) элемента(ов), указанных в спецификации качества и (или) нормативном документе по качеству. Анализ проводят в соответствии с инструкциями производителя прибора в отношении программы и длины волны.

Пригодность системы. Для обеспечения приемлемости пробоподготовки и системы измерения испытание на пригодность системы должно проводиться в день выполнения анализа.

Критерии приемлемости для приготовления испытуемого раствора: полученный раствор должен быть прозрачным.

Критерии приемлемости для системы измерения: измеренная концентрация стандартного раствора элемента в диапазоне концентраций на используемой калибровочной кривой не должна отличаться от фактической концентрации более чем на 20%.

Расчет. Для расчета содержания используют значение, полученное для контрольного образца и учитывающее загрязнение используемых реактивов. После завершения анализа концентрацию данного элемента в образце вычисляют с помощью программного обеспечения прибора по концентрации элемента в испытуемом растворе. При отсутствии программного обеспечения или указаний для расчета в общей фармакопейной статье на соответствующий метод

испытания концентрация данного элемента в образце может рассчитываться по концентрации элемента в растворе по следующему выражению:

$$C = A \cdot \frac{V_1}{m} \cdot \frac{V_2}{V_3},$$

где: C - концентрация элемента в анализируемом образце в микрограммах на грамм;

A - концентрация элемента в растворе, определенная по показаниям прибора, в микрограммах на миллилитр;

m - масса образца, используемого для приготовления исходного раствора, в граммах;

V₁ - объем исходного раствора в миллилитрах;

V₂ - общий объем раствора, приготовленного разведением исходного раствора, в миллилитрах;

V₃ - объем исходного раствора, используемого для разведения, в миллилитрах.

ВАЛИДАЦИОННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Некоторые валидационные требования, представленные ниже, могут отличаться от указанных в общих фармакопейных статьях (например, [2.1.2.21](#) (АЭС), [2.1.2.22](#) (ААС), [2.1.2.41](#) (АЭС-ИСП), [2.1.2.55](#) (МС-ИСП)).

Перед применением выбранной методики аналитик должен обеспечить пригодность методики пробоподготовки и способа измерения для элемента(ов), матрицы образца и используемого прибора. Это достигается путем проведения процедуры валидации перед первым применением и испытания на пригодность системы в день выполнения анализа.

Валидация испытания на предельное содержание примесей элементов должна включать определение специфичности и предела обнаружения.

Следующий ниже раздел определяет характеристики пригодности методики количественного определения. Экспериментально необходимо подтвердить, что такая методика соответствует валидационным требованиям, требованиям приемлемости испытания на пригодность системы с использованием образца, в который добавлен подходящий стандартный образец. Стандартный образец должен быть добавлен в испытываемые образцы до проведения любой из стадий пробоподготовки. Например, если испытываемый образец подвергается процедуре разложения, введение добавок должно быть выполнено в начале этой процедуры.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Специфичность представляет собой способность аналитической методики (пробоподготовка и измерение) обеспечивать достоверное определение элемента(ов) в присутствии предполагаемых компонентов (например, газа-носителя, примесей, матрицы).

Критерии приемлемости: методика должна быть способна однозначно оценивать примеси элементов в присутствии предполагаемых компонентов, в том числе других примесей элементов, компонентов матрицы и других источников мешающих факторов; специфичность подтверждают соответствием требованию для правильности определения элемента(ов).

ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ

Критерии приемлемости: диапазон определяемых концентраций подтверждают соответствием требованию для величины открываемости.

ПРАВИЛЬНОСТЬ

Правильность подтверждают с помощью сертифицированного стандартного образца или путем выполнения испытания на открываемость. Допускается использование стандартных растворов для испытаний на предельное содержание элементов (2.2.1.2).

Открываемость может определяться на испытуемом образце субстанции, в который добавляют известное количество стандартного образца элемента (три значения концентрации в диапазоне от 50% до 150% от предела, указанного в спецификации, даже если истинная концентрация стандартного образца достигает указанного значения), в трех повторных опытах.

Критерии приемлемости: открываемость должна составлять от 70% до 150% для среднего из трех определений каждой концентрации.

ПОВТОРЯЕМОСТЬ

Испытуемые образцы. Готовят шесть отдельных образцов субстанции, в которые добавляют подходящий стандартный образец в указанной концентрации или в трех концентрациях для трех повторных опытов.

Критерии приемлемости: относительное стандартное отклонение в обоих случаях должно быть не более 20%.

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ПРЕЦИЗИОННОСТЬ

Должно быть установлено влияние случайных факторов (внутрилабораторное варьирование) на аналитическую прецизионность методики. Испытания для установления промежуточной прецизионности включают повторение анализа в разные дни, или на разных приборах, или разными аналитиками. Для подтверждения промежуточной прецизионности требуется только одно из трех испытаний.

Критерии приемлемости: относительное стандартное отклонение должно быть не более 25%.

ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Используют результаты определения правильности. Определяют наименьшую концентрацию, соответствующую критериям приемлемости.

Критерии приемлемости: предел количественного определения должен быть ниже предела, указанного в спецификации.

ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ

(только для испытаний на предельное содержание примесей)

Определяют наименьшую концентрацию, для которой аналитический сигнал четко отличается от аналитического сигнала контрольного раствора.

Критерии приемлемости: предел обнаружения должен быть не более 0,5 концентрации, соответствующей пределу, указанному в спецификации.

2.1.4.24. Определение этиленоксида и диоксана

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Испытание предназначено для определения содержания остаточных количеств этиленоксида и диоксана в субстанциях, растворимых в воде или диметилацетамиде. Для субстанций, нерастворимых или недостаточно растворимых в этих растворителях, приготовление раствора образца и условия определения методом парофазной газовой хроматографии указывают в частной фармакопейной статье.

Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии ([2.1.2.27](#)).

А. Для образцов, растворимых или смешивающихся с водой, может быть использована следующая методика.

Испытуемый раствор. 1,00 г (m_1) испытуемого образца взвешивают во флаконе вместимостью 10 мл (в зависимости от условий проведения испытания могут применяться флаконы другого объема) и прибавляют 1,0 мл воды Р. Флакон закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

Раствор сравнения (а). 1,00 г (m_0) испытуемого раствора взвешивают в таком же флаконе вместимостью 10 мл, прибавляют 0,50 мл раствора диоксана Р2 и 0,50 мл раствора этиленоксида Р3. Флакон закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

Раствор сравнения (б). 0,50 мл раствора этиленоксида Р3 помещают во флакон вместимостью 10 мл, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора 10 мг/л ацетальдегида Р и 0,10 мл раствора диоксана Р1. Флакон закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

В. Для образцов, растворимых или смешивающихся с диметилацетамидом, может быть использована следующая методика.

Испытуемый раствор. 1,00 г (m_1) испытуемого образца помещают во флакон вместимостью 10 мл (в зависимости от условий проведения испытания могут применяться флаконы другого объема), прибавляют 0,20 мл воды Р и 1,0 мл диметилацетамида Р. Флакон закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают при температуре 90 °С в течение 45 мин.

Раствор сравнения (а). 1,00 г (m_0) испытуемого раствора помещают в такой же флакон вместимостью 10 мл, прибавляют 0,10 мл раствора диоксана Р1, 0,10 мл раствора этиленоксида Р2 и 1,0 мл диметилацетамида Р. Флакон закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают при температуре 90 °С в течение 45 мин.

Раствор сравнения (б). 0,10 мл раствора этиленоксида Р2 помещают во флакон вместимостью 10 мл, прибавляют 0,1 мл свежеприготовленного раствора 10 мг/л ацетальдегида Р и 0,10 мл раствора диоксана Р1. Флакон закрывают, содержимое перемешивают до получения однородного раствора и выдерживают при температуре 70 °С в течение 45 мин.

Условия хроматографирования:

- колонка: из стекла или термостойкого кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытая слоем полидиметилсилоксана Р толщиной 1,0 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р или азот для хроматографии Р;

- скорость потока: около 20 см/с;
- деление потока: 1:20;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- вводимый объем пробы: подходящий объем, например, по 1,0 мл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б).

Статические условия ввода паровой фазы:

- температура уравнивания: 70 °С (90 °С для растворов в диметилацетамиде);
- время уравнивания: 45 мин;
- температура линии передачи: 75 °С (150 °С для растворов в диметилацетамиде);
- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;
- время увеличения давления: 1 мин;
- время ввода пробы: 12 с;
- температура:

Элемент	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 - 5	50
	5 - 31	50 → 180
	31 - 32,5	180 → 230
	32,5 - 37,5	230
Блок для ввода проб		150
Детектор		250

Хроматографируют подходящий объем, например, по 1,0 мл газовой фазы испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б), получая по три хроматограммы для каждой пробы.

Пригодность системы (раствор сравнения (б)):

- разрешение: не менее 2,0 между пиками ацетальдегида и этиленоксида;
- отношение сигнал/шум: не менее 5 для пиков этиленоксида и диоксана;
- относительное стандартное отклонение: не более 15% для трех значений площади пика этиленоксида;
- относительное стандартное отклонение: не более 15% для трех значений площади пика диоксана.

Проверка точности (испытуемый раствор и раствор сравнения (а)):

- рассчитывают разность площадей пиков этиленоксида и диоксана на хроматограмме

испытуемого раствора и на хроматограмме раствора сравнения (а).

Пригодность хроматографической системы

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение: не более 15%, рассчитанное для 3 полученных значений площади пика этиленоксида;

- относительное стандартное отклонение: не более 15%, рассчитанное для 3 полученных значений площади пика диоксана.

Если точные навески испытуемого образца, взятые для приготовления испытуемого раствора и раствора сравнения (а), отличались от 1,00 г более чем на 0,5%, необходимо внести соответствующие поправки.

Содержание этиленоксида в частях на миллион (ppm) рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_1 \cdot C}{(S_0 \cdot m_0) - (S_1 \cdot m_0)},$$

где: S_1 - площадь пика этиленоксида на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика этиленоксида на хроматограмме раствора сравнения (а);

m_1 - масса навески испытуемого образца для приготовления испытуемого раствора в граммах;

m_0 - масса навески испытуемого образца для приготовления раствора сравнения (а) в граммах;

C - количество этиленоксида, прибавленное к раствору сравнения (а), в микрограммах.

Содержание диоксана в частях на миллион (ppm) рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_{T1} \cdot C}{(S_{R0} \cdot m_{T1}) - (S_{T1} \cdot m_{R0})},$$

где: S_{T1} - площадь пика диоксана на хроматограмме испытуемого раствора;

S_{R0} - площадь пика диоксана на хроматограмме раствора сравнения (а);

m_{T1} - масса навески субстанции для приготовления испытуемого раствора, в граммах;

m_{R0} - масса навески субстанции для приготовления раствора сравнения (а), в граммах;

C - количество диоксана, прибавленного к раствору сравнения (а), в микрограммах.

201040025-2022

2.1.4.25. Определение этиленгликоля и диэтиленгликоля

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на определение примесей этиленгликоля и диэтиленгликоля, которые могут содержаться в этоксилированных субстанциях

для фармацевтического применения при технологическом процессе производства. Испытание применяют для количественного определения примесей этиленгликоля и диэтиленгликоля, особенно в случае использования следующих поверхностно-активных веществ: макроглицерола рицинолеата, макроглицерола гидроксистеарата, макрогол 15 гидроксистеарата, ноноксинола 9 и макрогола цетостеарилового эфира.

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27).

Раствор внутреннего стандарта. 30,0 мг 1,2-пентандиола Р растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 30,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят ацетоном Р до 20,0 мл.

Испытуемый раствор. 0,500 г испытуемого образца растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 30,0 мг этиленгликоля Р смешивают с ацетоном Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят раствором внутреннего стандарта до 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). Готовят раствор диэтиленгликоля Р с концентрацией, соответствующей указанному пределу и используя те же растворители, что и при приготовлении раствора сравнения (а).

Условия хроматографирования:

- колонка: из термостойкого кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,53 мм, покрытая слоем макрогола 20 000 Р толщиной 1 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 10 мл/мин;

- деление потока: 1:3;

- режим изменения температуры:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 40	80 → 200
	40 - 45	200 → 230
	45 - 65	230
Блок для ввода проб		250
Детектор		250

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимый пробы: по 2 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а) и (б).

Относительное удерживание (время удерживание 1,2-пентандиола около 19 мин): для этиленгликоля - около 0,7; для диэтиленгликоля - около 1,3.

2.1.4.26. Углерода диоксид в газах медицинских

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Газы поглощают свет при определенных характерных длинах волн. Это свойство широко используется для проведения высокоселективного измерения их концентраций.

Концентрацию углерода диоксида в газах медицинских определяют с помощью спектроскопических устройств с инфракрасными датчиками (инфракрасный анализатор), использующих метод недисперсионного поглощения газами инфракрасного излучения.

Описание и принцип измерения. Основными компонентами инфракрасного анализатора являются: источник инфракрасного излучения, оптическое устройство, измерительные камеры (ячейки) и инфракрасный детектор. Камеры предназначены для испытуемого образца и образца сравнения, в некоторых приборах вместо камеры сравнения используется электронная система. Оптическое устройство состоит из одного или нескольких избирательных по длине волны оптических фильтров, через которые проходит инфракрасное излучение. В данном случае используют оптические фильтры для углерода диоксида. Инфракрасный луч направляется через камеры к детектору.

Если в камере с испытуемым образцом присутствует углерода диоксид, то происходит поглощение на определенных длинах волн инфракрасной области спектра, соответствующих углероду диоксиду, приводящее к изменению сигнала детектора в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера. Путем сравнения данного сигнала с сигналом образца сравнения находят величину, зависящую от концентрации углерода диоксида. Выходной сигнал линеаризуют таким образом, чтобы получить концентрацию углерода диоксида. Для предотвращения попадания на датчики твердых частиц, приводящих к явлению светорассеяния, прибор снабжается подходящим фильтром.

Требования к техническим характеристикам. При использовании для определения предельных содержаний инфракрасный анализатор должен соответствовать следующим требованиям:

- предел обнаружения: (обычно определяемый по отношению сигнал/шум более 2) не более 20% от максимально допустимой концентрации;
- повторяемость: относительное стандартное отклонение для максимально допустимой концентрации не более 10%, определенное на 6 повторных определениях;
- линейность: не более 10% от максимально допустимой концентрации.

Требования к техническим характеристикам должны выполняться и в присутствии примесей других газов в испытуемом образце.

201040027-2022

2.1.4.27. Углерода монооксид в газах медицинских

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Определение концентрации углерода монооксида в газах медицинских осуществляют титриметрическим методом после окисления углерода монооксида (Метод 1) и с помощью инфракрасного анализатора (Метод 2).

МЕТОД 1

Прибор. Прибор (рисунок 2.1.4.27.-1) состоит из следующих частей, соединенных последовательно:

- U-образная трубка (U_1), содержащая безводный силикагель Р, импрегнированный хрома (VI) оксидом Р;

- промывочная емкость (F_1), содержащая 100 мл раствора 400 г/л калия гидроксида Р;

- U-образная трубка (U_2), содержащая шарики калия гидроксида Р;

- U-образная трубка (U_3), содержащая фосфора (V) оксид Р, распределенный на предварительно гранулированную плавленую пемзу;

- U-образная трубка (U_4), содержащая 30 г йода (V) оксида перекристаллизованного Р в гранулах, предварительно высушенного при температуре 200 °С и поддерживаемого при температуре 120 °С (Т) во время испытания. Йода (V) оксид упакован в трубке в односантиметровые столбики, разделенные односантиметровыми столбиками стекловаты для достижения эффективной длины 5 см;

- реакционная пробирка (F_2), содержащая 2,0 мл раствора калия йодида Р и 0,15 мл раствора крахмала Р.

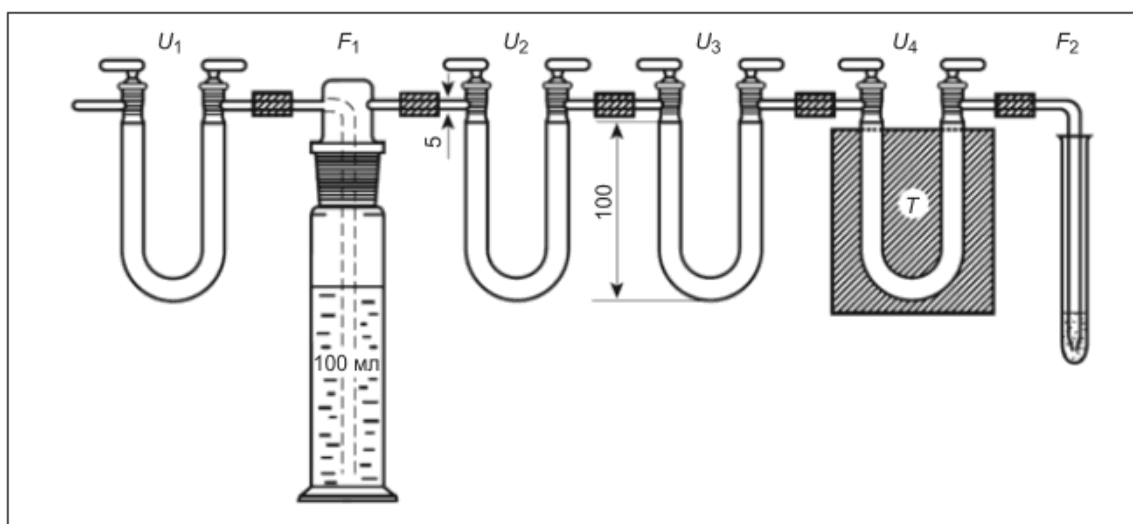


Рисунок 2.1.4.27.-1. - Прибор для определения углерода монооксида. Размеры указаны в миллиметрах

Методика. 5,0 л аргона Р пропускают через аппарат и при необходимости обесцвечивают голубой цвет йодного раствора, прибавляя минимально необходимое количество свежеприготовленного 0,002 М раствора натрия тиосульфата. Газ продолжают пропускать до тех пор, пока после прохождения 5,0 л аргона Р для обесцвечивания йодного раствора будет требоваться не более 0,045 мл 0,002 М раствора натрия тиосульфата. Испытуемый газ из баллона пропускают через прибор, учитывая указанные в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству объем и скорость потока. Остатки выделившегося йода переносят в реакционную пробирку, пропуская через прибор 1,0 л аргона Р. Выделившийся йод титруют 0,002 М раствором натрия тиосульфата. Проводят контрольный опыт, используя одинаковый объем аргона Р. Разница между объемами 0,002 М раствора натрия тиосульфата, израсходованными при титрованиях, не должна превышать указанное в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству значение.

МЕТОД 2

Газы поглощают свет при определенных характерных длинах волн. Это свойство широко используется для проведения высокоселективного измерения их концентраций.

Концентрацию углерода монооксида в газах медицинских определяют с помощью спектроскопических устройств с инфракрасными датчиками (инфракрасный анализатор), использующих метод недисперсионного поглощения газами инфракрасного излучения.

Описание и принцип измерения. Основными компонентами инфракрасного анализатора являются: источник инфракрасного излучения, оптическое устройство, измерительные камеры (ячейки) и инфракрасный детектор. Камеры предназначены для испытуемого образца и образца сравнения, в некоторых приборах вместо камеры сравнения используется электронная система. Оптическое устройство состоит из одного или нескольких избирательных по длине волны оптических фильтров, через которые проходит инфракрасное излучение. В данном случае используют оптические фильтры для углерода монооксида. Инфракрасный луч направляется через камеры к детектору.

Если в камере с испытуемым образцом присутствует углерода монооксид, происходит поглощение на определенных длинах волн инфракрасной области спектра, соответствующих углерода монооксиду, приводящее к изменению сигнала детектора в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера. Путем сравнения данного сигнала с сигналом образца сравнения находят величину, зависящую от концентрации углерода монооксида. Выходной сигнал линеаризуют таким образом, чтобы получить концентрацию углерода монооксида. Для предотвращения попадания на датчики твердых частиц, приводящих к явлению светорассеяния, прибор снабжается подходящим фильтром.

Требования к техническим характеристикам. При использовании для определения предельных содержаний инфракрасный анализатор должен соответствовать следующим требованиям:

- предел обнаружения: (обычно определяемый по отношению сигнал/шум более 2) не более 20% от максимально допустимой концентрации;

- повторяемость: относительное стандартное отклонение для максимально допустимой концентрации не более 10%, определенное на 6 повторных определениях;

- линейность: не более 10% от максимально допустимой концентрации.

Требования к техническим характеристикам должны выполняться и в присутствии примесей других газов в испытуемом образце.

201040028-2022

2.1.4.28. Азота (I) оксид в газах медицинских

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Газы поглощают свет при определенных характерных длинах волн. Это свойство широко используется для проведения высокоселективного измерения их концентраций.

Описание и принцип измерения. Концентрацию азота (I) оксида в газах медицинских определяют с помощью инфракрасного анализатора.

Основными компонентами инфракрасного анализатора являются: источник инфракрасного излучения, оптическое устройство, измерительная камера (ячейка) и детектор. Необходимое для определения азота (I) оксида оптическое устройство может быть расположено до или после камеры для испытуемого образца и состоит из одного или нескольких оптических фильтров, через которые проходит широкополосное инфракрасное излучение. Излучение пропускают через

камеру, предназначенную для испытуемого образца. В зависимости от конструкции прибора излучение также может быть направлено через камеру для образца сравнения, либо вместо этого может использоваться электронная система.

Если в камере с испытуемым образцом присутствует азота (I) оксид, то происходит поглощение на определенных длинах волн инфракрасной области спектра, соответствующих азота (I) оксиду, приводящее к изменению сигнала детектора в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера. Путем сравнения данного сигнала с сигналом образца сравнения находят величину, зависящую от концентрации азота (I) оксида. Выходной сигнал линеаризуют таким образом, чтобы получить концентрацию азота (I) оксида. Для предотвращения попадания на датчики твердых частиц, приводящих к явлению светорассеяния, прибор снабжается подходящим фильтром.

201040029-2022

2.1.4.29. Азота монооксид и азота диоксид в газах медицинских

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Азота монооксид и азота диоксид в газах медицинских определяют с помощью хемилюминесцентного анализатора (рисунок 2.1.4.29.-1).

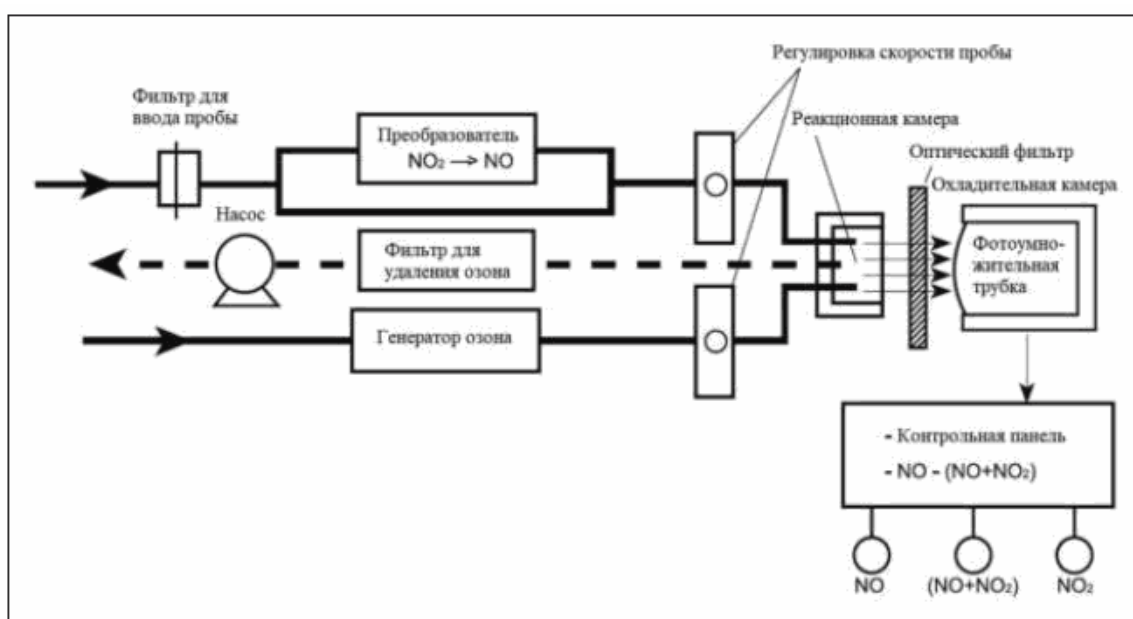


Рисунок 2.1.4.29.-1. - Хемилюминесцентный анализатор

Конструкция аппарата включает в себя:

- устройство для фильтрации, проверки и контроля скорости потока испытуемого газа;

- преобразователь, восстанавливающий азота диоксид в азота монооксид для определения суммарного содержания азота монооксида и азота диоксида. Перед использованием необходимо проверить эффективность преобразователя;

- генератор озона с контролем скорости потока; озон производится высоковольтными электрическими разрядами между двумя электродами; в генератор озона подается чистый кислород или безводный воздух окружающей среды, а концентрация озона должна существенно превышать максимальное содержание всех определяемых оксидов азота;

- камеру, в которой протекает реакция азота монооксида с озоном;

- систему определения слабого излучения при длине волны 1,2 мкм, состоящую из селективного оптического фильтра и фотоумножительной трубки.

201040030-2022

2.1.4.30. Кислород в газах медицинских

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Определение концентрации кислорода в газах медицинских проводят с помощью газового анализатора, использующего парамагнитный метод (парамагнитный анализатор).

Принцип метода основан на свойстве газообразного кислорода притягиваться к магниту. Парамагнитный анализатор измеряет степень вытеснения диамагнитного газа (азота) парамагнитным газом (кислородом) в сильном магнитном поле. Величина электрического тока, вызванного этим вытеснением прямо пропорциональна концентрации кислорода. Измерения концентрации кислорода зависят от давления и температуры, и, если в анализаторе отсутствует автоматическая регуляция температуры и давления, необходимо произвести калибровку прибора непосредственно перед использованием. Поскольку парамагнитный эффект кислорода имеет линейный характер, прибор должен позволять проводить измерения в подходящем диапазоне с точностью считывания показаний с дискретностью не более 0,1%.

Калибровка прибора. Калибровка производится следующим образом:

- устанавливают нулевой уровень, пропуская через прибор азот P1 до получения постоянных показателей;

- устанавливают шкалу на 100%, пропуская через прибор кислород P со скоростью потока, аналогичной используемой для азота P1, до получения постоянных показателей, так как любые минутные изменения объемной скорости газового потока будут фиксироваться как изменения в концентрации кислорода.

Количественное определение. Пропускают испытуемый образец через прибор с постоянной скоростью потока до получения стабильных показателей. Регистрируют концентрацию кислорода в испытуемом образце.

201040031-2022

2.1.4.31. Вода в газах медицинских

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержание воды в газах определяют с помощью электролитического гигрометра, описанного ниже.

Измерительная камера состоит из тонкой пленки фосфора (V) оксида, расположенной между 2 платиновыми электродами в качестве электродов. Водный пар из испытуемого газа поглощается фосфора (V) оксидом, который преобразуется в фосфорную кислоту, являющуюся электрическим проводником. Постоянное напряжение на электродах вызывает электролиз воды и регенерацию фосфора (V) оксида. Затем измеряется результирующий электрический ток, который пропорционален содержанию воды в испытуемом газе. Данная система является самокалибрующейся, поскольку она соответствует закону Фарадея.

Отобранный испытуемый образец выдерживают для уравнивания при температуре от 15 °С до 25 °С. Постоянно пропускают газ через камеру до получения стабильных показаний.

Необходимо следить, чтобы в течение всего периода измерения температура приспособления для введения газа была постоянной.

При использовании электролитического гигрометра для точного определения содержания воды добиваются точного потока образца, обеспечивая стабильный объемный расход с помощью контроллера массового расхода. Калибровку контроллера массового расхода обычно выполняют с использованием азота. При использовании для калибровки других газов, необходимо обратиться к инструкциям производителя по вопросу соответствующих коэффициентов пересчета и удостовериться, что используется правильная камера для испытываемого типа газа.

201040032-2022

2.1.4.32. Серы диоксид

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

ПРИБОР

Прибор ([рисунок 2.1.4.32.-1](#)) состоит из следующих частей:

- круглодонная трехгорлая стеклянная колба вместимостью 500 мл (А);
- воронка вместимостью 100 мл (Б);
- обратный холодильник (В);
- пробирка (Г);
- переносящая трубка (Д);
- газовый порт (Е).

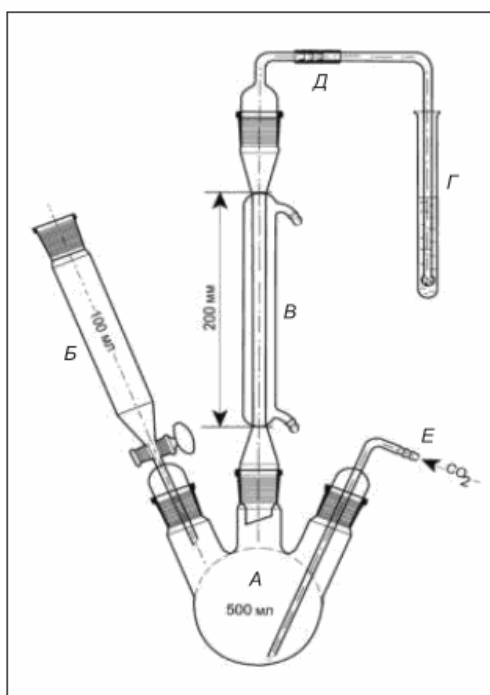


Рисунок 2.1.4.32.-1. - Прибор для определения серы диоксида

МЕТОДИКА

В колбу (А) помещают 150 мл воды Р и уравнивают систему, пропуская через нее углерода диоксид Р в течение 15 мин со скоростью около 100 мл/мин.

К 10 мл раствора водорода пероксида разбавленного Р прибавляют 0,15 мл раствора 1 г/л бромфенолового синего Р в этаноле (20%, об/об) Р. Затем прибавляют 0,1 М раствор натрия гидроксида Р до появления фиолетово-синего оттенка, не достигая конечной точки титрования. Раствор помещают в пробирку (Г) и присоединяют ее к прибору как показано на [рисунке 2.1.4.32.-1](#).

Не прерывая подачи углерода диоксида, снимают воронку (Б) и через освободившееся горло колбы вносят 25,0 г испытуемого образца (а) с помощью 100 мл воды Р. Устанавливают воронку на место, закрывают кран и вливают в воронку 80 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р. Открывают кран воронки, чтобы хлороводородная кислота разбавленная Р стекла в колбу. Для предотвращения улетучивания серы диоксида закрывают кран, оставляя несколько последних миллилитров хлороводородной кислоты разбавленной Р. Кипятят в течение 1 ч. Открывают кран воронки и останавливают подачу углерода диоксида. Содержимое пробирки (Г) переносят в коническую колбу вместимостью 200 мл с помощью небольшого количества воды Р. Колбу нагревают на водяной бане в течение 15 мин и выдерживают до охлаждения. Прибавляют 0,1 мл раствора 1 г/л бромфенолового синего Р в этаноле (20%, об/об) Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до изменения окраски раствора с желтой на фиолетово-синю (V_1 , мл).

Параллельно проводят контрольный опыт (V_2 , мл).

Содержание серы диоксида в частях на миллион рассчитывают по формуле:

$$32030 \cdot (V_1 - V_2) \cdot \frac{C}{a},$$

где: V_1 - объем титранта, израсходованного на титрование, в миллилитрах;

V_2 - объем титранта, израсходованного на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

C - молярная концентрация натрия гидроксида в растворе, используемом в качестве титранта, в молях на литр;

a - навеска испытуемого образца, в граммах.

201040033-2022

2.1.4.33. Окисляющие вещества

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

В коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 125 мл помещают 4,0 г испытуемого образца и прибавляют 50,0 мл воды Р. Закрывают пробкой и взбалтывают в течение 5 мин. Содержимое колбы переносят в центрифужную пробирку с притертой пробкой вместимостью 50 мл и центрифугируют. 30,0 мл прозрачной надосадочной жидкости переносят в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 125 мл, прибавляют 1 мл уксусной кислоты ледяной Р и от 0,5 г до 1,0 г калия йодида Р. Колбу закрывают пробкой, взбалтывают и выдерживают в темном месте в течение 25 - 30 мин. Прибавляют 1 мл раствора крахмала Р и титруют 0,002 М раствором натрия тиосульфата до исчезновения окраски.

Параллельно проводят контрольный опыт.

На титрование испытуемого образца должно расходоваться не более 1,4 мл 0,002 М

раствора натрия тиосульфата (0,002% в пересчете на H₂O₂).

1 мл 0,002 М раствора натрия тиосульфата соответствует 34 мкг окисляющих веществ в пересчете на водорода пероксид.

201040034-2022

2.1.4.34. Метил-, этил- и изопропилметансульфонат в метансульфоновой кислоте
(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данная общая фармакопейная статья распространяется на метод определения метил-, этил- и изопропилметансульфонатов в диапазоне концентраций от 0,5 ppm до 100 ppm.

Если данный метод предполагается использовать для определения концентраций метил-, этил- и изопропилметансульфонатов, выходящих за указанные выше пределы (например, на ранних стадиях синтеза до их удаления), концентрация испытуемого раствора должна быть соответствующим образом скорректирована.

МЕТОДИКА

Испытания проводят методом газовой хроматографии ([2.1.2.27](#)) с масс-спектрометрией ([2.1.2.51](#)).

Раствор внутреннего стандарта. 7 мкл СО ФEAЭС бутилметансульфоната (БМС) доводят метиленхлоридом Р до объема 10,0 мл. 10 мкл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 100,0 мл.

Испытуемый раствор. К 0,74 г испытуемого образца прибавляют 10,0 мл воды Р и проводят экстракцию в делительной воронке с использованием 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. Выдерживают до расслоения фаз, переносят органический слой во флакон, содержащий натрия сульфат безводный Р. Встряхивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). По 50 мг метилметансульфоната Р (ММС), этилметансульфоната Р (ЭМС) и изопропилметансульфоната Р (ИМС) растворяют в растворе внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же раствором до 50,0 мл. 74 мкл полученного раствора доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10,0 мл. 100 мкл полученного раствора доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 3,0 мл раствора сравнения (а) доводят раствором внутреннего стандарта до объема 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка: из расплавленного кварца длиной 15 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р толщиной 1 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 1 мл/мин;

- импульсный ввод без деления потока: 250 кПа, 0,25 мин;

- температура:

Время (мин)

Температура (°C)

Колонка	0 - 1	55
	1 - 9	55 → 135
Блок ввода проб		240
Детектор:	автоматическая линия	280
	источник	230
	анализатор	150

- детектор: масс-спектрометрический, описанный ниже; корректируют настройку детектора для соответствия критериям пригодности системы:

- квадрупольный масс-спектрометр, снабженный системой ионизации электронным ударом (70 эВ);

- для режима фрагментометрии (одноионный мониторинг) параметры масс-спектрометра устанавливают следующим образом:

Вещество	m/z	Длительность мониторинга
Бутилметансульфонат (БМС)	56	t _R между 7,0 мин и 9,0 мин
Метилметансульфонат (ММС)	80	t _R между 2,0 мин и 3,5 мин
Этилметансульфонат (ЭМС)	79	t _R между 4,0 мин и 4,7 мин
Изопропилметансульфонат (ИМС)	123	t _R между 4,7 мин и 5,5 мин

- объем вводимой пробы: 2 мкл.

Относительное удерживание (время удерживания БМС около 7,6 мин): ММС - около 0,3; ЭМС - около 0,5; ИМС - около 0,6.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 3,0 между пиками ЭМС и ИМС на хроматограмме раствора сравнения (а);

- отношение сигнал/шум: не менее 10 для пиков ММС, ЭМС и ИМС на хроматограмме раствора сравнения (б).

Содержание ММС, ЭМС или ИМС в частях на миллион (ppm) рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_2 \cdot S_1' \cdot a_0 \cdot Q \cdot 0,148}{S_1 \cdot S_2' \cdot a}$$

где: S₁ - площадь пика ММС, ЭМС или ИМС на хроматограмме раствора сравнения (а);

S₂ - площадь пика ММС, ЭМС или ИМС на хроматограмме испытуемого раствора;

Q - содержание основного вещества в навеске ММС, ЭМС или ИМС, в процентах;

S_1' - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (а);

S_2' - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

a_0 - навеска ММС, ЭМС или ИМС, взятая для приготовления раствора сравнения (а), в миллиграммах;

a - навеска испытуемого образца, взятая для приготовления испытуемого раствора, в миллиграммах;

0,148 - коэффициент разведения.

201040035-2022

2.1.4.35. Метил-, этил- и изопропилметансульфонат в активных фармацевтических субстанциях

Данная общая фармакопейная статья распространяется на метод определения концентраций метил-, этил- и изопропилметансульфонатов (в диапазоне концентраций от 0,2 ppm до 5 ppm) в бетагистина мезилате.

Если данный метод предполагается использовать для определения метил-, этил- и изопропилметансульфонатов в других активных фармацевтических субстанциях, содержащих отличающиеся концентрации метил-, этил- и изопропилметансульфонатов, концентрация испытуемого раствора и раствора сравнения должна быть соответствующим образом скорректирована и проведена подходящая валидация.

МЕТОДИКА

Испытания проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) с масс-спектрометрией (2.1.2.51).

Испытуемый раствор и раствор сравнения готовят непосредственно перед использованием.

Важно использовать ацетонитрил соответствующей чистоты.

Смесь растворителей. Вода Р - ацетонитрил Р (20:80, об/об).

Раствор А. 30 мг натрия тиосульфата безводного Р и 60,0 г натрия йодида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл СО ФЕАЭС бутилметансульфоната (БМС) доводят смесью растворителей до объема 10,0 мл. 20 мкл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 100,0 мл.

Контрольный раствор. 0,50 мл раствора А и 0,50 мл раствора внутреннего стандарта помещают во флакон для парофазного пробоотборника, немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной с политетрафторэтиленовым покрытием и обкатывают алюминиевым колпачком.

Испытуемый раствор. 25,0 мг испытуемого образца помещают во флакон для парофазного пробоотборника вместимостью 20 мл, прибавляют 0,50 мл раствора А и 0,50 мл раствора внутреннего стандарта, немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной с политетрафторэтиленовым покрытием и обкатывают алюминиевым колпачком.

В ходе реакции дериватизации может образоваться осадок, который не влияет на достоверность количественного определения.

Раствор сравнения (а). По 25,0 мг метилметансульфоната Р (ММС), этилметансульфоната Р (ЭМС) и изопропилметансульфоната Р (ИМС) растворяют в толуоле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5,0 мл. 50 мкл полученного раствора доводят раствором внутреннего стандарта до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (б). 20 мкл раствора сравнения (а) доводят раствором внутреннего стандарта до объема 20,0 мл. 0,50 мл полученного раствора и 0,50 мл раствора А помещают во флакон для парофазного пробоотборника вместимостью 20 мл, немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной с политетрафторэтиленовым покрытием и обкатывают алюминиевым колпачком.

Раствор сравнения (в). 500 мкл раствора сравнения (а) доводят раствором внутреннего стандарта до объема 20,0 мл. 0,50 мл полученного раствора и 0,50 мл раствора А помещают во флакон для парофазного пробоотборника вместимостью 20 мл, немедленно закрывают флакон силиконовой мембраной с политетрафторэтиленовым покрытием и обкатывают алюминиевым колпачком.

Условия хроматографирования:

- колонка: из расплавленного кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая слоем макрогела (полиэтиленгликоля) полярно дезактивированного толщиной 1 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

В устройстве для ввода испытуемого образца используют инертный лайнер без стекловолокна, что уменьшает эффект переноса между вводами.

- скорость газа-носителя: 0,5 мл/мин;

- деление потока: 1:20;

- допускается использование условий статической парофазной хроматографии:

- температура уравнивания: 60 °С;

- время уравнивания: 30 мин;

- температура автоматической линии: 120 °С;

- температура:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка <*>	0 - 1	40
	1 - 10	40 → 130
Блок ввода проб		220
Детектор: автоматическая линия		280
источник		250

<*> В конце анализа поднимают температуру колонки до 240 °С и поддерживают ее в течение 7 мин.

- детектор: масс-спектрометрический, описанный ниже; корректируют настройку детектора для соответствия критериям пригодности системы; альтернативно может быть использован подходящий детектор с электронной ловушкой:

- квадрупольный масс-спектрометр, снабженный системой ионизации электронным ударом (70 эВ);

- для режима фрагментометрии (одноионный мониторинг) параметры масс-спектрометра устанавливают следующим образом:

Вещество	Ион для количественного определения (m/z)	Ион для квалификации (m/z)
Бутильодид (Bul) <*>	184	127
Метильодид (MeI) <*>	142	127
Этильодид (EtI) <*>	156	127
Изопропилйодид (iPrI) <*>	170	127

<*> Получены из БМС, ММС, ЭМС и ИМС в результате реакции дериватизации.

- объем вводимой пробы: по 1 мл равновесной газовой фазы испытуемого образца, раствора сравнения (б), раствора сравнения (в) и контрольного раствора.

Относительное удерживание (время удерживания бутильодида около 8,5 мин): метильодид - около 0,51; этильодид - около 0,63; изопропилйодид - около 0,68.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 1,5 между пиками этильодида и изопропилйодида на хроматограмме раствора сравнения (в);

- отношение сигнал/шум: не менее 10 для пиков каждого алкильодида на хроматограмме раствора сравнения (б).

Содержание каждого алкилметансульфоната в частях на миллион (ppm) рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_2 \cdot S_1' \cdot a_1 \cdot Q \cdot 0,05}{S_1 \cdot S_2' \cdot a_2}$$

где: S_1 - площадь пика каждого алкильодида на хроматограмме раствора сравнения (в);

S_2 - площадь пика каждого алкилйодида на хроматограмме испытуемого раствора;

Q - содержание основного вещества в каждом эфире, в процентах;

S_1' - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (в);

S_2' - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

a_1 - навеска каждого эфира, взятая для приготовления раствора сравнения (а), в миллиграммах;

a_2 - навеска испытуемого образца, взятая для приготовления испытуемого раствора, в миллиграммах;

0,05 - коэффициент разведения.

201040036-2022

2.1.4.36. Метансульфонилхлорид в метансульфоновой кислоте

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данная общая фармакопейная статья распространяется на метод определения метансульфонилхлорида в метансульфоновой кислоте в диапазоне концентраций от 0,05 ppm до 50 ppm.

Испытания проводят методом газовой хроматографии ([2.1.2.27](#)) с масс-спектрометрией ([2.1.2.51](#)).

Раствор внутреннего стандарта. 7 мкл СО ФЕАЭС бутилметансульфоната (БМС) растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 50,0 мл.

Испытуемый раствор. К 5 мл воды Р добавляют 7,4 г испытуемого образца и медленно перемешивают. После охлаждения прибавляют 5,0 мл метиленхлорида Р, 100 мкл раствора внутреннего стандарта и встряхивают. Выдерживают до расслоения фаз, переносят органический слой во флакон, содержащий 1 г натрия сульфата безводного Р. Экстракцию повторяют дважды, каждый раз используя 5,0 мл метиленхлорида Р. Органические слои смешивают и фильтруют.

Раствор сравнения (а). 50,0 мг метансульфонилхлорида Р растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10,0 мл. 300 мкл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 500 мкл раствора сравнения (а) и 100 мкл раствора внутреннего стандарта доводят метиленхлоридом Р до объема 15,0 мл.

Раствор сравнения (в). 25 мкл раствора сравнения (а) и 100 мкл раствора внутреннего стандарта доводят метиленхлоридом Р до объема 15,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка: из расплавленного кварца длиной 15 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая слоем поли(диметил)силоксана Р толщиной 1 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 1 мл/мин;
- импульсный ввод без деления потока: 60 кПа, 0,1 мин;
- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка <*>	0 - 4	40
	4 - 8	40 → 200
Блок ввода проб		240
Детектор: автоматическая линия		280
источник		230
анализатор		150

<*> В конце анализа поднимают температуру колонки до 270 °C и поддерживают ее в течение 8 мин.

- детектор: масс-спектрометрический, описанный ниже; корректируют настройку детектора для соответствия критериям пригодности системы:

- квадрупольный масс-спектрометр, снабженный системой ионизации электронным ударом (70 эВ);

- для режима фрагментометрии (одноионный мониторинг) параметры масс-спектрометра устанавливают следующим образом:

Вещество	m/z	Длительность мониторинга
Метансульфонилхлорид	79	t _R между 3,3 мин и 6,0 мин
Бутилметансульфонат (БМС)	56	t _R между 6,0 мин и 8,0 мин

- объем вводимой пробы: 5 мкл.

Относительное удерживание (время удерживания внутреннего стандарта (БМС) около 7,2 мин): метансульфонилхлорид - около 0,68.

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора внутреннего стандарта не должен обнаруживаться пик со временем удерживания, идентичным метансульфонилхлориду;

- разрешение: не менее 5,0 между пиками метансульфонилхлорида и БМС на хроматограмме раствора сравнения (б);

- отношение сигнал/шум: не менее 10 для пика метансульфонилхлорида на хроматограмме раствора сравнения (в).

Содержание метансульфонилхлорида в частях на миллион (ppm) рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_2 \cdot S_1' \cdot a_1 \cdot Q \cdot 1,5}{S_1 \cdot S_2' \cdot a_2},$$

где: S_1 - площадь пика метансульфонилхлорида на хроматограмме раствора сравнения (б);

S_2 - площадь пика метансульфонилхлорида на хроматограмме испытуемого раствора;

Q - содержание основного вещества в метансульфонилхлориде, в процентах;

S_1' - площадь пика внутреннего стандарта (БМС) на хроматограмме раствора сравнения (б);

S_2' - площадь пика внутреннего стандарта (БМС) на хроматограмме испытуемого раствора;

a_1 - навеска метансульфонилхлорида, взятая для приготовления раствора сравнения (а), в миллиграммах;

a_2 - навеска испытуемого образца, взятая для приготовления испытуемого раствора, в миллиграммах;

1,5 - коэффициент разведения.

2.1.5. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

201050001-2019

2.1.5.1. Кислотное число

Кислотным числом I_A называют количество калия гидроксида в миллиграммах, необходимое для нейтрализации свободных кислот, содержащихся в 1 г субстанции.

10,00 г испытуемого образца или навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в 50 мл смеси равных объемов 96% этанола Р и петроленого эфира РЗ, предварительно нейтрализованной 0,1 М раствором калия гидроксида или 0,1 М раствором натрия гидроксида, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р1. Для улучшения растворения испытуемого образца полученную смесь, при необходимости, нагревают примерно до 90 °С и поддерживают эту температуру в процессе титрования. После растворения испытуемого образца полученный раствор титруют 0,1 М раствором калия гидроксида или 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, не исчезающего в течение 15 с.

Кислотное число рассчитывают по формуле:

$$I_A = \frac{5,61 \cdot V}{m},$$

где: V - объем 0,1 М раствора калия гидроксида (или 0,1 М раствора натрия гидроксида), израсходованный на титрование испытуемого образца, в миллилитрах;

m - навеска испытуемого образца в граммах;

5,610 - количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора калия

гидроксида (или 0,1 М раствора натрия гидроксида), в миллилитрах.

201050002-2019

2.1.5.2. Эфирное число

Эфирным числом I_E называют количество калия гидроксида в миллиграммах, необходимое для омыления эфиров, содержащихся в 1 г субстанции.

Эфирное число рассчитывают по формуле:

$$I_E = I_S - I_A,$$

где: I_S - число омыления;

I_A - кислотное число.

201050003-2019

2.1.5.3. Гидроксильное число

Гидроксильным числом I_{OH} называют количество калия гидроксида в миллиграммах, необходимое для нейтрализации кислоты, связывающейся при ацилировании 1 г субстанции.

МЕТОД А

Навеску испытуемого образца, взятую в соответствии с таблицей 2.1.5.3.-1, помещают в колбу для ацилирования вместимостью 150 мл, снабженную воздушным холодильником, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Прибавляют раствор уксусного ангидрида Р1 в количестве, указанном в таблице 2.1.5.3.-1 и присоединяют воздушный холодильник.

Таблица 2.1.5.3.-1. - Предполагаемые значения гидроксильного числа в зависимости от навески испытуемого образца и объема ацилирующего реагента

Предполагаемое значение I_{OH}	Навеска испытуемого образца (г)	Объем ацилирующего реагента (мл)
10 - 100	2,0	5,0
100 - 150	1,5	5,0
150 - 200	1,0	5,0
200 - 250	0,75	5,0
250 - 300	0,60 или 1,20	5,0 или 10,0
300 - 350	1,0	10,0
350 - 700	0,75	15,0
700 - 950	0,5	15,0

Колбу нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч, поддерживая уровень воды в бане примерно на 2,5 см выше уровня жидкости в колбе. Вынимают колбу из бани и охлаждают. Затем

через верхний конец холодильника прибавляют 5 мл воды Р. Если раствор мутнеет, к нему добавляют достаточное количество пиридина Р до исчезновения мути, отмечая израсходованный объем. Колбу встряхивают и повторно нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин, затем колбу вынимают и охлаждают. Холодильник и стенки колбы промывают 5 мл этанола Р, предварительно нейтрализованного раствором фенолфталеина Р1. Полученный раствор титруют 0,5 М раствором калия гидроксида спиртовым, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора фенолфталеина Р1. Проводят контрольный опыт в таких же условиях.

Гидроксильное число рассчитывают по формуле:

$$I_{OH} = \frac{28,05 \cdot (V_2 - V_1)}{m} + I_A,$$

где: V_1 - объем 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование испытуемого образца, в миллилитрах;

V_2 - объем 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m - навеска испытуемого образца в граммах;

28,05 - количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового, в миллиграммах;

I_A - кислотное число.

МЕТОД Б

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, помещают в сухую коническую колбу с притертой стеклянной или подходящей полимерной пробкой вместимостью 5 мл и прибавляют 2,0 мл реактива пропионового ангидрида Р. Колбу закрывают, осторожно встряхивают до растворения испытуемого образца и оставляют на 2 ч при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Открывают пробку, содержимое колбы переносят в коническую колбу с широким горлом вместимостью 500 мл, содержащую 25,0 мл раствора 9 г/л анилина Р в циклогексане Р и 30 мл уксусной кислоты ледяной Р. Содержимое колбы перемешивают круговыми движениями, оставляют на 5 мин, прибавляют 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового Р и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления изумрудно-зеленого окрашивания. Проводят контрольный опыт в таких же условиях.

Гидроксильное число рассчитывают по формуле:

$$I_{OH} = \frac{5,610 \cdot (V_1 - V_2)}{m},$$

где: V_1 - объем 0,1 М раствора хлорной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого образца, в миллилитрах

V_2 - объем 0,1 М раствора хлорной кислоты, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах

m - навеска испытуемого образца в граммах

5,610 - количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты, в миллиграммах.

Содержание воды в субстанции определяют полумикрометодом (2.1.5.12).

Пересчет гидроксильного числа проводят по формуле:

$$I_{OH} = (\text{найденное значение гидроксильного числа}) - 31,1 \cdot y,$$

где: y - содержание воды в субстанции в процентах.

МЕТОД В

Навеску испытуемого образца, указанную в таблице 2.1.5.3.-2, помещают в сухую коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл и прибавляют 5 мл смеси свежеперегнанной пиридин Р - свежеперегнанной уксусный ангидрид Р (3:1 об/об), нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Затем через верхний конец холодильника прибавляют 10 мл воды Р и нагревают в течение 10 мин и охлаждают. Прибавляют 25 мл бутанола Р, предварительно нейтрализованного 0,5 М раствором калия гидроксида спиртовым по фенолфталеину: сначала через верхний конец холодильника прибавляют 15 мл бутанола Р, затем отсоединяют холодильник и промывают стенки колбы 10 мл бутанола Р. Добавляют 1 мл раствора фенолфталеина Р1 и титруют 0,5 М раствором калия гидроксида спиртовым. Проводят контрольный опыт в таких же условиях.

Таблица 2.1.5.3.-2. - Предполагаемые значения гидроксильного числа в зависимости от навески испытуемого образца

Предполагаемое значение I_{OH}	Навеска испытуемого образца (г)
менее 20	10
20 - 50	5
50 - 100	3
100 - 150	2
150 - 200	1,5
200 - 250	1,25
250 - 300	1,0
300 - 350	0,75

Определение свободных кислот. Около 10,0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 125 мл, прибавляют 10 мл свежеперегнанного пиридина Р, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину, 1 мл раствора фенолфталеина Р1 и титруют 0,5 М раствором калия гидроксида спиртовым.

Гидроксильное число рассчитывают по формуле:

$$I_{OH} = \frac{28,05}{m_1} \cdot \left[V_1 + \frac{m_1 \cdot V_2}{m_2} - V \right],$$

где: V - объем 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование

испытуемого образца, в миллилитрах;

V_1 - объем 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

V_2 - объем 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового, израсходованный на титрование свободных кислот, в миллилитрах;

m_1 - навеска испытуемого образца в граммах;

m_2 - навеска испытуемого образца для определения свободных кислот в граммах;

28,05 - количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового, в миллиграммах.

При анализе окрашенных масел конечную точку титрования устанавливают потенциометрически (2.1.2.19).

201050004-2019

2.1.5.4. Йодное число

Йодным числом I_i называют количество галогена в пересчете на йод в граммах, необходимое для связывания 100 г субстанции в описанных условиях.

При отсутствии указаний в частной фармакопейной статье используют метод А. Замена метода А на метод В требует проведения валидации.

МЕТОД А

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье для определения используют количества испытуемого образца, приведенные в таблице 2.1.5.4.-1.

Таблица 2.1.5.4.-1. - Предполагаемые значения йодного числа в зависимости от навески испытуемого образца

Предполагаемое значение I_i	Навеска испытуемого образца (г)
менее 20	1,0
20 - 60	0,5 - 0,25
60 - 100	0,25 - 0,15
более 100	0,15 - 0,10

Навеску испытуемого образца помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, предварительно высушенную или промытую уксусной кислотой ледяной Р, растворяют в 15 мл хлороформа Р, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. К полученному раствору очень медленно прибавляют 25,0 мл раствора йода бромида Р. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в темном месте при частом перемешивании в течение 30 мин, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Добавляют 10 мл раствора 100 г/л калия йодида Р, 100 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата при интенсивном перемешивании до обесцвечивания желтой окраски. Затем прибавляют 5 мл раствора крахмала Р и продолжают титрование 0,1 М раствором натрия тиосульфата по каплям до

обесцвечивания. Проводят контрольный опыт в таких же условиях.

Йодное число рассчитывают по формуле:

$$I_I = \frac{1,269 \cdot (V_2 - V_1)}{m}$$

где: V_1 - объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата, израсходованного на титрование испытуемого образца, в миллилитрах;

V_2 - объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата, израсходованного на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m - навеска испытуемого образца в граммах.

МЕТОД В

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, для определения используют количества испытуемого образца, приведенные в таблице 2.1.5.4.-2.

Таблица 2.1.5.4.-2. - Предполагаемые значения йодного числа в зависимости от навески испытуемого образца и объема раствора йода хлорида ICl (йода хлорид)

Предполагаемое значение I_I	Навеска (г) испытуемого образца (соответствует избытку 150% ICl)	Навеска (г) испытуемого образца (соответствует избытку 100% ICl)	Объем раствора ICl (мл)
< 3	10	10	25
3	8,4613	10,5760	25
5	5,0770	6,3460	25
10	2,5384	3,1730	20
20	0,8461	1,5865	20
40	0,6346	0,7935	20
60	0,4321	0,5288	20
80	0,3173	0,3966	20
100	0,2538	0,3173	20
120	0,2115	0,2644	20
140	0,1813	0,2266	20
160	0,1587	0,1983	20
180	0,1410	0,1762	20
200	0,1269	0,1586	20

Навеска испытуемого образца должна быть такая, чтобы избыток раствора йода хлорида Р

составлял 50 - 60% от общего количества, т.е. 100 - 150% от связанного количества.

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, предварительно высушенную или промытую уксусной кислотой ледяной Р, и растворяют в смеси равных объемов циклогексана Р и уксусной кислоты ледяной Р, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

При необходимости перед растворением навеску испытуемого образца расплавляют (температура плавления выше 50 °С). К полученному раствору очень медленно прибавляют объем раствора йода хлорида Р, указанный в таблице 2.1.5.4.-2. Колбу закрывают и выдерживают в темном месте при частом перемешивании в течение 30 мин, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Прибавляют 10 мл раствора 100 г/л калия йодида Р, 100 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата при интенсивном перемешивании почти до полного обесцвечивания желтой окраски. Затем добавляют 5 мл раствора крахмала Р и продолжают титрование, прибавляя по каплям 0,1 М раствор натрия тиосульфата до обесцвечивания. Проводят контрольный опыт в таких же условиях.

Йодное число рассчитывают по формуле:

$$I_I = \frac{1,269 \cdot (V_2 - V_1)}{m}$$

где: V_1 - объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата, израсходованного на титрование испытуемого образца, в миллилитрах

V_2 - объем 0,1 М раствора натрия тиосульфата, израсходованного на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах

m - навеска испытуемого образца в граммах.

201050005-2019

2.1.5.5. Пероксидное число

Пероксидным числом I_p называют количество пероксидов, выраженное в миллиэквивалентах активного кислорода, содержащееся в 1000 г субстанции.

Пероксидное число определяют нижеописанными методами.

При отсутствии указаний в частной фармакопейной статье используют метод А. Замена метода А на метод В требует подтверждения.

МЕТОД А

5,00 г испытуемого образца помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 30 мл смеси хлороформ Р - уксусная кислота ледяная Р (2:3 об/об). Колбу встряхивают до растворения испытуемого образца, добавляют 0,5 мл насыщенного раствора калия йодида Р, перемешивают точно 1 мин и прибавляют 30 мл воды Р. Полученный раствор титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, медленно добавляя титрант при непрерывном интенсивном перемешивании почти до полного обесцвечивания желтой окраски. Затем прибавляют 5 мл раствора крахмала Р и продолжают титрование, интенсивно перемешивая до обесцвечивания раствора. Проводят контрольный опыт при тех же условиях. Объем 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, не должен превышать 0,1 мл.

Пероксидное число рассчитывают по формуле:

$$I_P = \frac{10 \cdot (V_1 - V_2)}{m}$$

где: V_1 - объем 0,01 М натрия тиосульфата, израсходованный на титрование испытуемого образца, в миллилитрах;

V_2 - объем 0,01 М натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m - навеска испытуемого образца в граммах.

МЕТОД В

Испытания проводят в защищенном от света месте.

50 мл смеси триметилпентан Р (уксусная кислота ледяная Р (2:3 об/об) помещают в коническую колбу и закрывают пробкой. В колбу вносят навеску испытуемого образца (таблица 2.1.5.5.-1) и перемешивают круговыми движениями до полного его растворения. К полученному раствору пипеткой подходящего объема прибавляют 0,5 мл насыщенного раствора калия йодида Р и снова закрывают колбу пробкой. Раствор выдерживают в течение 60 +/- 1 с, непрерывно его встряхивая, а затем добавляют 30 мл воды Р.

Таблица 2.1.5.5.-1. - Предполагаемые значения пероксидного числа в зависимости от навески испытуемого образца

Предполагаемое значение I_P	Навеска испытуемого образца (г)
от 0 до 12	от 5,00 до 2,00
от 12 до 20	от 2,00 до 1,20
от 20 до 30	От 1,20 до 0,80
от 30 до 50	от 0,800 до 0,500
от 50 до 90	от 0,500 до 0,300

Титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, постепенно добавляя титрант при постоянном и интенсивном перемешивании почти до полного исчезновения желтой окраски йода. Затем прибавляют около 0,5 мл раствора крахмала Р1 и продолжают титрование при постоянном интенсивном перемешивании, особенно вблизи точки эквивалентности, с целью полного высвобождения йода из слоя органического растворителя. Раствор натрия тиосульфата прибавляют по каплям до исчезновения синей окраски.

В зависимости от объема 0,01 М раствора натрия тиосульфата, израсходованного на титрование, при необходимости, допускается титрование 0,1 М раствором натрия тиосульфата.

ПРИМЕЧАНИЕ. Для пероксидного числа около 70 и более наблюдается задержка обесцвечивания крахмала от 15 с до 30 с, что обусловлено способностью триметилпентана всплывать на поверхность водной фазы. Поэтому при смешивании растворителя с водным титрантом необходимо выдерживать время, достаточное для полного высвобождения йода. Для пероксидных чисел, значение которых превышает 150, рекомендуют использовать 0,1 М раствор натрия тиосульфата. С целью предотвращения расслоения фаз и уменьшения времени

высвобождения йода допускается прибавление к смеси небольшого количества (от 0,5% до 1,0%, м/м) эмульгатора с высоким гидрофильно-липофильным балансом (например, полисорбат 60).

Проводят контрольный опыт. Если объем титранта, израсходованный на титрование в контрольном опыте, превышает 0,1 мл, повторяют испытание со свежеприготовленными реактивами.

Пероксидное число рассчитывают по формуле:

$$I_P = \frac{1000 \cdot (V_1 - V_0) \cdot c}{m},$$

где: V_1 - объем 0,01 М натрия тиосульфата, израсходованный на титрование испытуемого образца, в миллилитрах;

V_0 - объем 0,01 М натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m - навеска испытуемого образца в граммах;

c - концентрация раствора натрия тиосульфата в моль на литр.

201050006-2019

2.1.5.6. Число омыления

Числом омыления I_s называют количество калия гидроксида в миллиграммах, необходимое для нейтрализации свободных кислот и омыления сложных эфиров, содержащихся в 1 г субстанции.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье для определения используют количества испытуемого образца, приведенные в таблице 2.1.5.6.-1.

Таблица 2.1.5.6.-1. - Предполагаемые значения числа омыления в зависимости от навески испытуемого образца

Предполагаемые значения I_s	Навеска испытуемого образца (г)
< 3	20
от 3 до 10	от 12 до 15
от 10 до 40	от 8 до 12
от 40 до 60	от 5 до 8
от 60 до 100	от 3 до 5
от 100 до 200	от 2,5 до 3
от 200 до 300	от 1 до 2
от 300 до 400	от 0,5 до 1

Навеску испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла вместимостью

250 мл с притертой стеклянной пробкой, снабженную обратным холодильником. Прибавляют 25,0 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового Р и несколько стеклянных шариков. Присоединяют холодильник и нагревают в течение 30 мин, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Добавляют 1 мл раствора фенолфталеина Р1, горячий раствор тотчас титруют 0,5 М хлороводородной кислотой. Проводят контрольный опыт в таких же условиях.

Число омыления рассчитывают по формуле:

$$I_s = \frac{28,05 \cdot (V_2 - V_1)}{m},$$

где: V_1 - объем 0,5 М хлороводородной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого образца, в миллилитрах;

V_2 - объем 0,5 М хлороводородной кислоты, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m - навеска испытуемого образца в граммах;

28,05 - количество калия гидроксида, соответствующее 1 мл 0,5 М хлороводородной кислоты, в миллиграммах.

201050007-2019

2.1.5.7. Неомыляемые вещества

Термин "неомыляемые вещества" применяется к веществам, нелетучим при температуре от 100 °С до 105 °С и получаемым путем экстракции органическим растворителем из субстанции после ее омыления. Содержание неомыляемых веществ вычисляют в процентах (м/м).

Необходимо использовать стеклянную посуду со шлифами без смазки.

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, помещают в колбу вместимостью 250 мл, снабженную обратным холодильником. Прибавляют 50 мл 2 М раствора калия гидроксида спиртового Р и нагревают на водяной бане в течение 1 ч, периодически перемешивая круговыми движениями, затем охлаждают до температуры ниже 25 °С. Содержимое колбы с помощью 100 мл воды Р переносят в делительную воронку. Полученный раствор осторожно встряхивают с эфиром, свободным от пероксидов, Р трехкратно порциями по 100 мл. Все эфирное извлечения собирают в другую делительную воронку, содержащую 40 мл воды Р, осторожно встряхивают в течение нескольких минут (не более 5 мин) и оставляют до полного разделения слоев, после чего отбрасывают водный слой. Эфирный слой промывают дважды водой Р порциями по 40 мл, затем 40 мл раствора 30 г/л калия гидроксида Р и 40 мл воды Р; данную операцию повторяют три раза. Эфирный слой промывают несколько раз водой Р порциями по 40 мл до отрицательной щелочной реакции в водном слое по фенолфталеину. Эфирный слой количественно переносят в доведенную до постоянной массы колбу, промывая делительную воронку эфиром, свободным от пероксидов, Р.

Эфир отгоняют с соответствующими предосторожностями, к остатку прибавляют 6 мл ацетона Р. Растворитель осторожно удаляют в потоке воздуха. Остаток в колбе сушат при температуре от 100 °С до 105 °С до постоянной массы, охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Содержание неомыляемых веществ рассчитывают по формуле:

$$\text{Неомыляемые вещества} = \frac{100 \cdot a}{m},$$

где: a - масса остатка в граммах;

m - навески испытуемого образца в граммах.

Остаток растворяют в 20 мл этанола Р, предварительно нейтрализованного по раствору фенолфталеина Р, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида спиртовым. Если израсходованный объем 0,1 М раствора натрия гидроксида спиртового превышает 0,2 мл, разделение слоев было неполным; при этом взвешенный остаток не может рассматриваться как неомыляемые вещества. В этом случае испытание повторяют.

201050008-2019

2.1.5.8. Определение аминного азота в первичных ароматических аминах

Навеску испытуемого образца, указанную в частной фармакопейной статье, растворяют в 50 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р или в другом указанном растворителе и прибавляют 3 г калия бромида Р. Охлаждают в ледяной воде и медленно титруют при постоянном перемешивании 0,1 М раствором натрия нитрита.

Конечную точку титрования устанавливают электрометрически или с помощью индикатора, указанного в частной фармакопейной статье.

201050009-2019

2.1.5.9. Определение азота после минерализации серной кислотой

ПОЛУМИКРОМЕТОД

Навеску испытуемого образца, содержащую около 2 мг азота, помещают в колбу для сжигания, прибавляют 4 г измельченной в порошок смеси, состоящей из 100 г калия сульфата Р, 5 г меди сульфата Р и 2,5 г селена Р, а также три стеклянных шарика. Прибавляют 5 мл серной кислоты Р таким образом, чтобы она смывала любые остатки частиц, прилипшие к горлу колбы, и стекала по стенкам колбы. Содержимое колбы перемешивают круговыми движениями. Во избежание больших потерь серной кислоты горло колбы закрывают неплотно, например, стеклянной грушевидной пробкой с коротким запаянным отростком. Колбу нагревают, постепенно повышая температуру до интенсивного кипения и конденсации паров серной кислоты в горле колбы; при этом необходимо следить за тем, чтобы верхняя часть колбы не перегревалась. Нагревание продолжают в течение 30 мин при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Охлаждают, твердый остаток растворяют, осторожно прибавляя к смеси 25 мл воды Р, снова охлаждают и присоединяют к прибору для перегонки с водяным паром. Прибавляют 30 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и тотчас перегоняют, пропуская пар через смесь. Около 40 мл дистиллята собирают в приемник, содержащий 20,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты и достаточное количество воды Р для того, чтобы конец холодильника был погружен. В конце перегонки приемник опускают таким образом, чтобы конец холодильника находился над поверхностью кислоты. Необходимо исключить попадание жидкости из приемника на внешнюю поверхность холодильника. Дистиллят титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора смешанный раствор метилового красного Р.

Испытание повторяют, используя вместо испытуемого образца 50 мг глюкозы Р

Содержание азота в процентах рассчитывают по формуле:

$$\text{Содержание азота} = \frac{0,01401 \cdot (V_2 - V_1)}{m},$$

где: V_1 - объем 0,01 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование раствора, полученного после сжигания навески испытуемого образца, в миллилитрах;

V_2 - объем 0,01 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование раствора, полученного после сжигания глюкозы, в миллилитрах;

m - навеска испытуемого образца в граммах.

201050010-2019

2.1.5.10. Метод сжигания в колбе с кислородом

Метод основан на разрушении органических веществ путем сжигания в кислороде, растворении образующихся продуктов сгорания в поглощающей жидкости для последующего определения элементов, находящихся в растворе в виде ионов. Метод применяют для определения галогенов (фтора, хлора, брома и йода), серы и фосфора.

Колба для сжигания представляет собой коническую колбу из боросиликатного стекла вместимостью не менее 500 мл с притертой стеклянной пробкой, в которую впаяна платиновая, никромовая или платино-иридиевая проволока диаметром от 0,7 мм до 0,8 мм, заканчивающаяся держателем образца в виде корзинки или спирали, изготовленных из того же материала, на расстоянии от 1,5 см до 2,0 см от дна колбы (рисунок 2.1.5.10.-1).

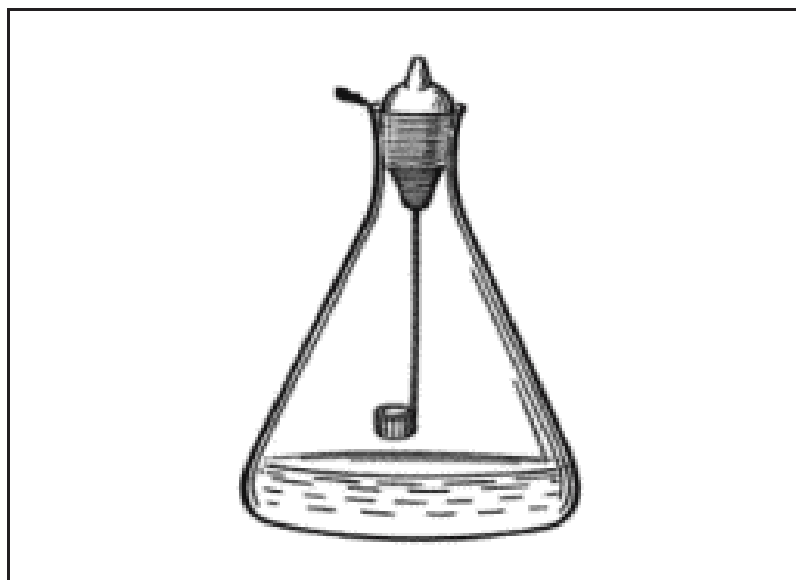


Рисунок 2.1.5.10.-1. - Колба для сжигания в кислороде

Тщательно измельчают испытуемую субстанцию и помещают указанное в частной фармакопейной статье количество в центр кусочка фильтровальной бумаги размером от 40 мм до 45 мм и заворачивают в виде пакетика, оставляя выступающую полоску шириной около 10 мм и длиной 30 - 35 мм, в соответствии со схемой на рис. 2.5.10.-2.

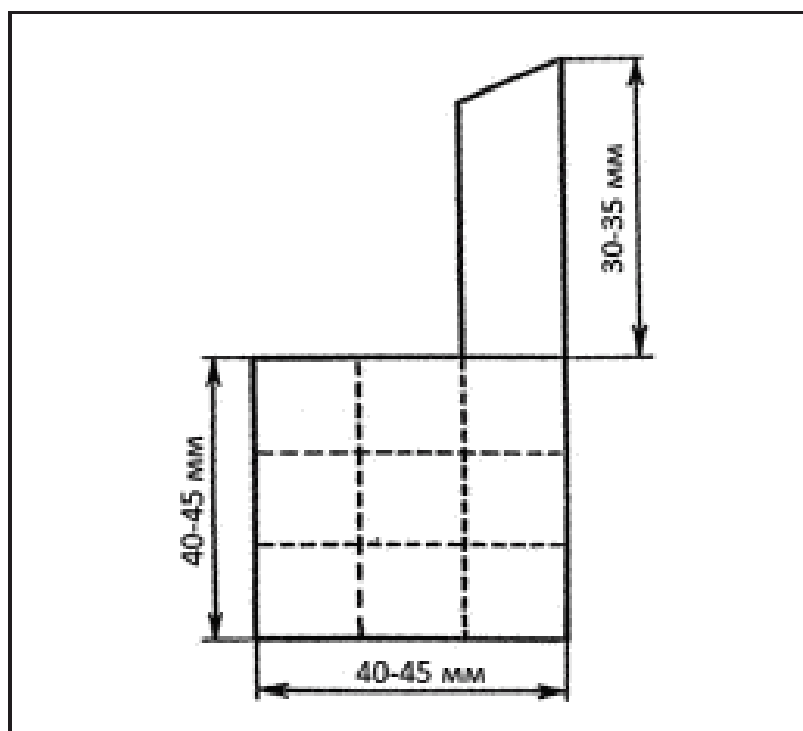


Рисунок 2.1.5.10.-2. - Фильтровальная бумага для приготовления пакетика

Если в частной фармакопейной статье указано, что бумага должна быть пропитана лития карбонатом, то перед использованием центр бумаги увлажняют насыщенным раствором лития карбоната Р и сушат в сушильном шкафу при температуре 100 - 105 °С.

При испытании жидкости навеску помещают в капилляр, заплавленный парафином, или в капсулу, изготовленную из полиэтилена, нитропленки или метилцеллюлозы. Для труднолетучих жидкостей допускается применение двойного бумажного пакетика. Для анализа мазеобразных субстанций применяют капсулу из нитропленки или пакет из вощеной бумаги. Капсулы и капилляры заворачивают в пакетик из фильтровальной бумаги по приведенной ниже схеме. В случае твердых и мазеобразных субстанций, сгорающих со вспышкой, к навеске прибавляют от 3 мг до 5 мг парафина.

Подготовленный пакетик с образцом помещают в держатель. В колбу вносят воду Р или указанный в частной фармакопейной статье раствор, предназначенный для поглощения продуктов горения. С помощью трубки, конец которой находится выше уровня жидкости, вытесняют воздух из колбы, пропуская ток кислорода. Затем осторожно поджигают узкий конец свободной полоски фильтровальной бумаги и тотчас плотно закрывают колбу пробкой, смоченной водой Р. Колбу оставляют плотно закрытой в течение всего процесса сжигания. Энергично встряхивают колбу для полного растворения продуктов горения, охлаждают и примерно через 5 мин, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, осторожно открывают. Промывают дно и стенки колбы, а также держатель образца водой Р. Промывные воды присоединяют к основному раствору и проводят определение элемента методом, указанным в частной фармакопейной статье.

Параллельно проводят контрольный опыт.

ПРИМЕЧАНИЕ. При проведении испытания необходимо соблюдать меры предосторожности (использовать защитные очки, колбу поместить в предохранительный чехол, установить защитный экран). Колба для сжигания должна быть тщательно вымыта и не содержать следов органических веществ и растворителей.

2.1.5.11. Комплексометрическое титрование

АЛЮМИНИЙ

20,0 мл раствора, указанного в частной фармакопейной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора натрия эдетата и 10 мл смеси равных объемов раствора 155 г/л аммония ацетата Р и уксусной кислоты разбавленной Р, кипятят в течение 2 мин и охлаждают. Прибавляют 50 мл этанола Р и 3 мл свежеприготовленного раствора 0,25 г/л дитизона Р в этаноле Р. Избыток натрия эдетата титруют 0,1 М раствором цинка сульфата до перехода зеленовато-синей окраски раствора в красновато-фиолетовую.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 2,698 мг Al.

ВИСМУТ

Раствор, указанный в частной фармакопейной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье раствор разводят водой Р до 250 мл, прибавляют по каплям при перемешивании раствор аммиака концентрированный Р до помутнения смеси. Добавляют 0,5 мл азотной кислоты Р, нагревают при температуре около 70 °С до полного исчезновения помутнения, прибавляют около 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода розовато-фиолетовой окраски раствора в желтую.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 20,90 мг Bi.

КАЛЬЦИЙ

Раствор, указанный в частной фармакопейной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Объем раствора доводят водой Р до 300 мл, прибавляют 6,0 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р, около 200 мг индикаторной смеси кислоты кальконкарбоновой Р и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетовой окраски раствора в насыщенно-синюю.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 4,008 мг Ca.

МАГНИЙ

Раствор, указанный в частной фармакопейной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Объем раствора доводят водой Р до 300 мл, прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора с рН 10,0 Р и около 50 мг индикаторной смеси протравного черного 11 Р. Раствор нагревают до температуры около 40 °С и титруют при этой температуре 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетовой окраски раствора в насыщенно-синюю.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 2,431 мг Mg.

СВИНЕЦ

Раствор, указанный в частной фармакопейной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Объем раствора доводят водой Р до 200 мл, прибавляют около 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р, затем гексаметилентетрамин Р до появления фиолетово-розовой окраски раствора. Титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетово-розовой окраски раствора в желтую.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 20,72 мг Pb.

ЦИНК

Раствор, указанный в частной фармакопейной статье, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл. Объем раствора доводят водой Р до 200 мл, прибавляют около 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р, затем гексаметилентетрамин Р до появления фиолетово-розовой окраски раствора. Прибавляют 2 г гексаметилентетрамина Р в избытке и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетово-розовой окраски раствора в желтую.

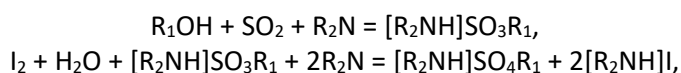
1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 6,54 мг Zn.

201050012-2019

2.1.5.12. Вода: определение полумикрометодом

Определение воды полумикрометодом (метод К. Фишера) основано на количественной реакции воды с серы диоксидом и йодом в подходящей безводной среде в присутствии основания с достаточной буферной емкостью.

Реакция протекает в две стадии стехиометрически по уравнениям:



где: R_1OH - алифатический спирт;

R_2N - основание (пиридин или имидазол).

Реактив К. Фишера. Раствор серы диоксида, йода и пиридина (или имидазола) в метаноле.

При определении воды в твердых субстанциях, нерастворимых в метаноле, тонкоизмельченную навеску встряхивают с метанолом Р, а затем титрует реактивом К. Фишера. Некоторые субстанции или смеси субстанций можно растворять в уксусной кислоте безводной Р, хлороформе Р, пиридине Р или других растворителях в соответствии с указаниями в частных фармакопейных статьях. С помощью реактива К. Фишера может быть определена гигроскопическая и кристаллизационная вода.

Реактив К. Фишера не применим для анализа субстанций, реагирующих с одним или несколькими компонентами реактива.

ПРИБОР

Прибор состоит из сосуда для титрования, снабженный:

- двумя одинаковыми платиновыми электродами;
- непроницаемыми входными отверстиями для подвода растворителя и титранта;
- входным отверстием для подачи воздуха через осушитель;
- входным отверстием для образца с пробкой или прокладкой для жидкостей.

Системы входных отверстий подходят также для подвода сухого азота или для распыления растворителей.

Титрование выполняют в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к прибору. В процессе испытания следует обеспечить защиту реактивов и растворителей от атмосферной влаги. Конечную точку титрования определяют, используя два одинаковых индикаторных электрода, подключенных к источнику электрического тока таким образом, чтобы между электродами проходил либо постоянный ток (Вольтамперометрическое титрование), либо поддерживалось постоянное напряжение (2.1.2.18. Амперометрическое титрование). При прямом титровании (метод А) добавление титранта вызывает либо уменьшение напряжения при постоянном токе, либо увеличение силы тока при постоянном напряжении до тех пор, пока не наступит конечная точка титрования. Обычно используют прибор с автоматическим определением конечной точки титрования. Квалификация прибора проводится в соответствии с процедурами, установленными в рамках системы качества, например, с использованием подходящего сертифицированного стандартного образца.

Установка титра. В сосуд для титрования прибавляют метанол Р, при необходимости высушенный, или растворитель, рекомендованный производителем титранта. В случае применимости для прибора используют приспособление, предназначенное для удаления остаточной воды из измерительной ячейки, или выполняют предварительное титрование. Помещают соответствующее количество воды (вода Р или сертифицированный стандарт воды) и титруют, перемешивая в течение необходимого времени. Титр используемого титранта должен быть не менее 80% от указанного производителем. Титр устанавливают перед первым использованием и затем через соответствующие интервалы времени.

При отсутствии других указаний используют метод А.

Метод А. В сосуд для титрования помещают метанол Р или растворитель, указанный в частной фармакопейной статье, или рекомендованный производителем титранта. В случае применимости для прибора используют приспособление, предназначенное для удаления остаточной воды из измерительной ячейки, или выполняют предварительное титрование. Быстро помещают испытуемый образец и титруют, перемешивая в течение времени, необходимого для экстракции.

Метод Б. В сосуд для титрования помещают метанол Р или растворитель, указанный в частной фармакопейной статье, или рекомендованный производителем титранта. В случае применимости для прибора используют приспособление, предназначенное для удаления остаточной воды из измерительной ячейки, или выполняют предварительное титрование. Испытуемый образец, измельченный до необходимой степени, быстро помещают в сосуд для титрования. Прибавляют точно измеренный объем титранта, взятый в избытке приблизительно на 1 мл или объем, указанный в частной фармакопейной статье. Выдерживают в защищенном от света месте в течение 1 мин или в течение времени, указанного в частной фармакопейной статье, при перемешивании содержимого сосуда. Избыток реактива титруют, используя метанол Р или указанный в частной фармакопейной статье растворитель, содержащий точно известное количество воды.

Пригодность системы. Пригодность определения с выбранным титрантом должна быть подтверждена для каждой комбинации субстанции, титранта и растворителя. Методика, приведенная ниже в качестве примера, пригодна для образцов, содержащих от 2,5 мг до 25 мг воды.

Содержание воды в субстанции определяют, используя выбранную систему "реактив/растворитель". После этого в тот же сосуд для титрования последовательно прибавляют в подходящей форме известные количества воды Р, соответствующие примерно 50 - 100% от найденного количества в субстанции (по крайней мере, 5 добавлений), и определяют содержание воды после каждого добавления. Рассчитывают величину открываемости (r) в процентах после каждого добавления воды по формуле:

$$r = 100 \cdot \frac{W_2}{W_1},$$

где: W_1 - добавленное количество воды в миллиграммах;

W_2 - найденное количество воды в миллиграммах.

Рассчитывают среднее значение открываемости (\bar{r}) в процентах. Система "реактив/растворитель" считается пригодной, если \bar{r} составляет от 97,5% до 102,5%.

Рассчитывают уравнение линейной зависимости. По оси x откладывают общее количество добавленной воды, а по оси y - сумму первоначального содержания воды, определенного для испытуемого образца (M), и общего количества воды, определенного после каждого добавления воды. Рассчитывают тангенс угла наклона (b), отрезка, отсекаемого на оси y (a), и отрезка, отсекаемого на оси x (d) при экстраполяции калибровочной кривой.

Рассчитывают погрешность в процентах (e_1 и e_2) по формулам:

$$e_1 = 100 \frac{a - M}{M},$$

$$e_2 = 100 \frac{|d| - M}{M},$$

где a - величина отрезка, отсекаемого на оси y , равного содержанию воды в миллиграммах;

d - величина отрезка, отсекаемого на оси x , равного содержанию воды в миллиграммах;

M - содержание воды в испытуемом образце в миллиграммах.

Система "реактив/растворитель" считается пригодной, если:

- значения $|e_1|$ и $|e_2|$ составляют не более 2,5%;

- значение b находится в интервале от 0,975 до 1,025.

201050013-2019

2.1.5.13. Вода: микроопределение

ПРИНЦИП

Кулонометрическое титрование воды основано на количественной реакции воды с серы диоксидом и йодом в безводной среде в присутствии основания с достаточной буферной емкостью. В отличие от объемного метода, описанного в общей фармакопейной статье [2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом, йод получается электрохимическим путем в реакционной ячейке при окислении йодида. Йод, получаемый на аноде, сразу взаимодействует с водой и серы диоксидом, содержащимися в реакционной ячейке. Количество воды в испытуемом образце прямо пропорционально количеству электричества (в кулонах), выраженному как сила - электрического тока (в амперах), умноженная на время (в секундах) и используемому для получения йода до наступления конечной точки титрования. Когда вся вода в реакционной ячейке прореагирует, достигается конечная точка титрования, определяемая по появлению избытка йода. Один моль йода соответствует одному моль воды, а количество электричества 10,71 Кл

соответствует 1 мг воды.

Влагу из реакционной ячейки удаляют предварительным титрованием, т.е. электролитический реактив титруют досуха перед анализом испытуемого образца.

Индивидуальные определения могут быть выполнены последовательно в том же растворе реактива при следующих условиях:

- каждый компонент испытуемой смеси совместим с другими компонентами;
- других реакций не происходит;
- объем и емкость воды электролитического реактива достаточны.

Кулонометрическое титрование предназначено для количественного определения малых количеств воды (от 10 мкг), однако рекомендуемый интервал, с учетом воспроизводимости, от 100 мкг до 10 мг воды.

Правильность и прецизионность метода обусловлены в основном способом приготовления испытуемого образца и степенью влияния атмосферной влаги на систему. Контроль за системой осуществляют путем измерения дрейфа базовой линии.

ПРИБОР

Прибор состоит из реакционной ячейки, электродов и магнитной мешалки. Реакционная ячейка состоит из большого анодного отдела и меньшего катодного отдела. В зависимости от конструкции электрода оба отделения могут быть разделены диафрагмой. Каждое отделение содержит платиновый электрод. Жидкость или растворенные образцы вводятся через перегородку с помощью шприца. В качестве альтернативы может использоваться техника выпаривания, при которой испытуемый образец нагревают в печи, вода испаряется и переносится в ячейку потоком сухого инертного газа. Следует избегать попадания в ячейку твердых образцов. Однако если необходимо провести испытание на твердых образцах, используют герметично закрываемый ввод; при этом должны быть предприняты меры для предотвращения попадания атмосферной влаги в прибор, например, работа в перчаточном боксе в атмосфере сухого инертного газа. Методики анализа должны контролироваться с помощью соответствующего электронного устройства, снабженного дисплеем.

Квалификация прибора проводится в соответствии с установленными процедурами системы качества, например, с использованием подходящих сертифицированных стандартных образцов. Для прибора с печью может быть применен Стандартный образец амоксициллина тригидрата для проверки эксплуатационных характеристик прибора.

МЕТОДИКА

Отделения реакционной ячейки заполняют электролитическим реактивом для определения воды микрометодом Р в соответствии с инструкциями производителя и выполняют кулонометрическое предварительное титрование до стабильной конечной точки титрования. Затем указанное количество испытуемого образца помещают в реакционную ячейку, перемешивают в течение 30 с, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, и снова титруют до стабильной конечной точки титрования. В случае использования печи указанное количество испытуемого образца помещают в печь и нагревают. После выпаривания воды из образца в реакционной ячейке проводят титрование. Альтернативно, для предотвращения потерь воды, уже собранной в реакционном растворе в процессе длительного нагревания, выпаренную воду титруют немедленно, одновременно с нагреванием испытуемого образца в печи. Записывают показания прибора и, при необходимости, рассчитывают процент или количество воды, присутствующее в образце. При необходимости, когда этого требует тип образца или его

пробоподготовка, выполняют контрольный опыт.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПРАВИЛЬНОСТИ

Через определенные промежутки времени, как минимум, в начале и конце титрования серии образцов, помещают точную навеску воды такого же порядка, что и количество воды в образце, используя подходящий стандартный образец, и выполняют кулонометрическое титрование. Открываемость должна быть в диапазоне от 97,5% до 102,5% для навески 1000 мкг H₂O и в диапазоне от 90,0% до 110,0% для навески 100 мкг H₂O.

201050014-2019

2.1.5.14. Общий белок

Многие из методов количественного определения, описанные в данном разделе, могут быть выполнены с использованием имеющихся в продаже наборов.

МЕТОД 1

Белок в растворе поглощает ультрафиолетовый свет при длине волны 280 нм благодаря присутствию в его структуре ароматических аминокислот, главным образом, тирозина и триптофана. Это свойство белков может быть использовано для их количественного определения. Если буферный раствор, используемый для растворения белка, имеет большее значение оптической плотности по отношению к воде, в нем присутствуют мешающие вещества. Влияние мешающих веществ может быть устранено использованием буферного раствора в качестве компенсационного раствора. Но, если мешающие вещества имеют высокую оптическую плотность, результаты могут быть подвергнуты сомнению. При низких концентрациях белок может адсорбироваться на стенках кюветы, что приводит к существенному заниженному результату его содержания в растворе. Во избежание этого готовят образцы с высокой концентрацией белка или используют при приготовлении неионные детергенты.

Испытуемый раствор. Готовят раствор испытуемого образца в буферном растворе, указанном в частной фармакопейной статье, с концентрацией белка от 0,2 мг/мл до 2 мг/мл.

Раствор сравнения. Готовят раствор соответствующего стандартного образца для определяемого белка в том же буферном растворе и с такой же концентрацией белка, что и в испытуемом растворе.

Методика. При проведении испытания испытуемый раствор, раствор сравнения и компенсационный раствор выдерживают при одинаковой температуре. Определяют оптические плотности (2.1.2.24) испытуемого раствора и раствора сравнения в кварцевых кюветках при длине волны 280 нм, используя указанный буферный раствор в качестве компенсационного раствора. Для получения точных результатов значения оптической плотности должны соответствовать требованиям линейности в интервале определяемых концентраций белка.

Светорассеяние. Точность определения белка может быть снижена за счет светорассеяния раствором испытуемого образца. Если белок в растворе присутствует в виде частиц, сопоставимых по размерам с длиной волны измеряемого света (от 250 нм до 300 нм), рассеяние светового потока приводит к значительному увеличению оптической плотности испытуемого образца. Чтобы рассчитать оптическую плотность при длине волны 280 нм с учетом светорассеяния, определяют оптическую плотность испытуемого раствора при длинах волн 320 нм, 325 нм, 330 нм, 335 нм, 340 нм, 345 нм и 350 нм. Строят график зависимости логарифма полученной оптической плотности от логарифма длины волны и, используя линейную регрессию, проводят калибровочную кривую, наилучшим образом совпадающую с нанесенными точками. Для определения логарифма оптической плотности при длине волны 280 нм экстраполируют полученную кривую.

Антилогарифм данного значения является оптической плотностью, относящейся к светорассеянию. Для определения значения оптической плотности белка в растворе корректируют полученные значения, вычитая оптическую плотность, относящуюся к светорассеянию, из общей оптической плотности, измеренной при длине волны 280 нм. Для уменьшения влияния светорассеяния, особенно при заметной мутности раствора, его можно профильтровать через фильтр, не адсорбирующий белок, с размером пор 0,2 мкм или осветлить путем центрифугирования.

Расчеты. Для расчетов используют откорректированные значения оптической плотности. Рассчитывают концентрацию белка в испытуемом растворе (C_U) по уравнению:

$$C_U = C_S (A_U / A_S),$$

где: C_S - концентрация белка в растворе сравнения в миллиграммах на миллилитр;

A_U - откорректированное значение оптической плотности испытуемого раствора;

A_S - откорректированное значение оптической плотности раствора сравнения.

МЕТОД 2

Данный метод (обычно называемый методом количественного определения белка Лоури) основан на восстановлении белком фосфоромолибденово-вольфрамового смешанного кислого хромогена в фосфоромолибдено-во-вольфрамовом реактиве, что приводит к появлению максимума поглощения при длине волны 750 нм. Фосфоромолибденово-вольфрамовый реактив взаимодействует преимущественно с остатками тирозина. Окрашивание достигает максимума через 20 - 30 мин при комнатной температуре, после чего происходит постепенное обесцвечивание. Поскольку данный метод является чувствительным к мешающим веществам, можно использовать методику осаждения белка из испытуемого образца. Большинство мешающих веществ вызывают ослабление окрашивания, но применение некоторых детергентов может вызывать усиление окраски. Высокая концентрация соли может привести к образованию осадка. Поскольку разные виды белков могут давать различные по интенсивности окраски, стандартный образец и испытуемый белок должны быть одинаковыми. Перед приготовлением испытуемого раствора, при необходимости, отделяют мешающие вещества от белка в испытуемом образце по описанной ниже методике. Влияние мешающих веществ может быть минимизировано путем разведения, обеспечивающего концентрацию испытуемого белка на уровне, достаточном для проведения точных измерений.

Для приготовления всех буферных растворов и реактивов, применяемых в данном методе, используют воду дистиллированную Р.

Испытуемый раствор. Готовят раствор испытуемого образца в буферном растворе, указанном в частной фармакопейной статье, с концентрацией белков в пределах интервала концентраций калибровочной кривой. Соответствующий буферный раствор обеспечивает значение рН испытуемого раствора от 10,0 до 10,5.

Растворы сравнения. Готовят раствор соответствующего стандартного образца белка в буферном растворе, указанном в частной фармакопейной статье. Порции полученного раствора разводят тем же буферным раствором для получения не менее пяти растворов сравнения с концентрациями белка, равномерно распределенными в интервале от 5 мкг/мл до 100 мкг/мл.

Контрольный раствор. Буферный раствор, используемый для приготовления испытуемого раствора и растворов сравнения.

Меди сульфата реактив. 100 мг меди (II) сульфата Р и 0,2 г натрия тартрата Р растворяют в

воде дистиллированной Р и доводят до объема раствора тем же растворителем до 50 мл. 10 г натрия карбоната безводного Р растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. В раствор меди сульфата медленно при перемешивании вливают раствор натрия карбоната. Раствор используют в течение 24 ч.

Меди реактив щелочной. Смесь меди сульфата реактив - раствор 50 г/л натрия додецилсульфата Р - раствор 32 г/л натрия гидроксида Р (1:2:1 об/об). Хранят при комнатной температуре и используют в течение двух недель.

Фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив разбавленный. Смешивают 5 мл фосфорномолибденово-вольфрамового реактива Р и 55 мл воды дистиллированной Р. Хранят в контейнере из темного стекла при комнатной температуре.

Методика. К 1,0 мл каждого раствора сравнения, испытуемого раствора и контрольного раствора прибавляют по 1,0 мл меди реактива щелочного и перемешивают. Выдерживают в течение 10 мин. Прибавляют 0,5 мл фосфорномолибденово-вольфрамового реактива разбавленного, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Измеряют оптические плотности (2.1.2.24) растворов при длине волны 750 нм, используя контрольный раствор в качестве компенсационного раствора.

Расчеты. Зависимость оптической плотности от концентрации белка не является линейной; однако, если интервал концентраций, используемых для построения калибровочной кривой, небольшой, она приближается к линейной. Строят график зависимости оптических плотностей растворов сравнения от концентраций белка и, используя линейную регрессию, строят калибровочную кривую. На основании калибровочной кривой и оптической плотности испытуемого раствора определяют концентрацию белка в испытуемом растворе.

Мешающие вещества. В представленной методике до проведения испытания мешающие вещества удаляют путем осаждения белков при добавлении к раствору испытуемого образца дезоксихолаттрихлоруксусной кислоты. Данная методика также может быть применена для концентрирования белков из разбавленного раствора.

0,1 мл раствора 1,5 г/л натрия дезоксихолата Р прибавляют к 1 мл раствора испытуемого образца, перемешивают на вихревом встряхивателе и выдерживают при комнатной температуре в течение 10 мин. Прибавляют 0,1 мл раствора 720 г/л трихлоруксусной кислоты Р и перемешивают на вихревом встряхивателе. Центрифугируют при ускорении 3000 g в течение 30 мин, декантируют и удаляют оставшуюся жидкость пипеткой. Полученный осадок белка растворяют в 1 мл меди реактива щелочного.

МЕТОД 3

Данный метод (обычно называемый методом количественного определения Бредфорда) основан на сдвиге максимума поглощения, обусловленного связыванием белка с красителем кислотным синим 90, от длины волны 470 нм до 595 нм. Краситель кислотный синий 90 наиболее активно связывает в белке остатки аргинина и лизина, что может приводить к погрешности при количественном определении различных белков. Белок, используемый в качестве стандартного образца, должен быть таким же, как и испытуемый белок. Мешающих веществ относительно немного, однако необходимо избегать присутствия в испытуемом образце детергентов и амфолитов. Сильнощелочные образцы могут взаимодействовать с кислотным реактивом.

Для приготовления всех буферных растворов и реактивов, применяемых в данном методе, используют воду дистиллированную Р.

Испытуемый раствор. Готовят раствор испытуемого образца в буферном растворе, указанном в частной фармакопейной статье, с концентрацией белка в пределах интервала

концентраций калибровочной кривой.

Растворы сравнения. Готовят раствор соответствующего стандартного образца белка в буферном растворе, указанном в частной фармакопейной статье. Порции полученного раствора разводят тем же буферным раствором для получения не менее пяти растворов сравнения с концентрациями белка, равномерно распределенными в интервале от 0,1 мкг/мл до 1 мкг/мл.

Контрольный раствор. Буферный раствор, применяемый для приготовления испытуемого раствора и растворов сравнения.

Кислотного синего 90 реактив. 0,10 г кислотного синего 90 Р растворяют в 50 мл 96% этанола Р. Прибавляют 100 мл фосфорной кислоты Р, доводят объем раствора дистиллированной водой Р до 1000 мл и перемешивают. Фильтруют раствор и хранят в контейнере из темного стекла при комнатной температуре. При хранении выпадает осадок красителя, поэтому перед использованием реактив необходимо фильтровать.

Методика. К 0,100 мл каждого раствора сравнения, испытуемого раствора и контрольного раствора прибавляют по 5 мл кислотного синего 90 реактива, перемешивают переворачивая. Избегают образования пены, приводящей к ухудшению воспроизводимости. Измеряют оптические плотности (2.1.2.24) растворов сравнения и испытуемого раствора при длине волны 595 нм, используя контрольный раствор в качестве компенсационного раствора. Не допускается использование кварцевых (кремниевых) спектрофотометрических кювет, вследствие связывания красителя с этими материалами.

Расчеты. Зависимость оптической плотности от концентрации белка не является линейной, однако, если интервал концентраций, используемых для построения калибровочной кривой, небольшой, она приближается к линейной. Строят график зависимости оптических плотностей растворов сравнения от концентраций белка и, используя линейную регрессию, строят калибровочную кривую. На основании калибровочной кривой и оптической плотности испытуемого раствора определяют концентрацию белка в испытуемом растворе.

МЕТОД 4

Данный метод (обычно называемый методом количественного определения с бицинониновой кислотой или БЦК методом) основан на восстановлении белком иона двухвалентной меди (Cu^{2+}) до иона одновалентной меди (Cu^+). Реактив бицинониновой кислоты применяют для определения иона одновалентной меди. Протеканию реакции мешают некоторые вещества, влияние которых может быть минимизировано путем разведения, обеспечивающего концентрацию белка на уровне, достаточном для проведения точных измерений. Для удаления мешающих веществ также может быть использована методика осаждения белка, описанная в разделе [Метод 2](#). Поскольку разные виды белков могут давать различные по интенсивности окраски, стандартный образец и испытуемый белок должны быть одинаковыми.

Для приготовления всех буферных растворов и реактивов, применяемых в данном методе, используют воду дистиллированную Р.

Испытуемый раствор. Готовят раствор испытуемого образца в буферном растворе, указанном в частной фармакопейной статье, с концентрацией белка в пределах интервала концентраций калибровочной кривой.

Растворы сравнения. Готовят раствор соответствующего стандартного образца белка в буферном растворе, указанном в частной фармакопейной статье. Порции полученного раствора разводят тем же буферным раствором для получения не менее пяти растворов сравнения с концентрациями белка, равномерно распределенными в интервале от 10 мкг/мл до 1200 мкг/мл.

Контрольный раствор. Буферный раствор, применяемый для приготовления испытуемого

раствора и растворов сравнения.

БЦК реактив. 10 г динатрия бисцинохонината Р, 20 г натрия карбоната моногидрата Р, 1,6 г натрия тартрата Р, 4 г натрия гидроксида Р и 9,5 г натрия гидрокарбоната Р растворяют в воде дистиллированной Р. При необходимости рН раствора корректируют раствором натрия гидроксида Р или раствором натрия гидрокарбоната Р до значения 11,25 и доводят водой дистиллированной Р до объема 1000 мл, перемешивают.

Медно-БЦК реактив. Смешивают 1 мл раствора 40 г/л меди сульфата пентагидрата Р и 50 мл БЦК реактива.

Методика. 0,1 мл каждого раствора сравнения, испытуемого раствора и контрольного раствора смешивают с 2 мл медно-БЦК реактива и перемешивают. Полученные растворы инкубируют при температуре 37 °С в течение 30 мин, отмечают время и охлаждают до комнатной температуры. Через 60 мин после окончания инкубации в кварцевых кюветах измеряют оптическую плотность (2.1.2.24) растворов сравнения и испытуемого раствора при длине волны 562 нм, используя контрольный раствор в качестве компенсационного раствора. Необходимо учитывать, что после охлаждения растворов до комнатной температуры, интенсивность их окраски постепенно увеличивается.

Расчеты. Зависимость оптической плотности от концентрации белка не является линейной, однако, если интервал концентраций, используемых для построения калибровочной кривой, небольшой, она приближается к линейной. Строят график зависимости оптических плотностей растворов сравнения от концентраций белка и, используя линейную регрессию, строят калибровочную кривую. На основании калибровочной кривой и оптической плотности испытуемого раствора определяют концентрацию белка в испытуемом растворе.

МЕТОД 5

Данный метод (обычно называемый биуретовым методом количественного определения) основан на взаимодействии двухвалентного иона меди (Cu^{2+}) с белком в щелочной среде, что приводит к появлению максимума поглощения при длине волны 545 нм. Метод обнаруживает минимальное различие между равными количествами иммуноглобулиновых и альбуминовых образцов. Прибавление натрия гидроксида и биуретового реактива в виде комбинированного реактива, недостаточное перемешивание после прибавления натрия гидроксида или продолжительный период времени между прибавлением натрия гидроксида и биуретового реактива завышают значения оптической плотности иммуноглобулиновых образцов по сравнению с альбуминовыми образцами. Метод с трихлоруксусной кислотой, используемый для минимизации влияния мешающих веществ, также может быть применен для определения содержания белка в испытуемых образцах при концентрациях ниже 500 мкг/мл.

Для приготовления всех буферных растворов и реактивов, применяемых в данном методе, используют воду дистиллированную Р.

Испытуемый раствор. Готовят раствор испытуемого образца в растворе 9 г/л натрия хлорида Р с концентрацией белка в пределах интервала концентраций калибровочной кривой.

Растворы сравнения. Готовят раствор соответствующего стандартного образца белка в растворе 9 г/л натрия хлорида Р. Порции полученного раствора разводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р для получения не менее трех растворов сравнения с концентрациями белка, равномерно распределенными в интервале от 0,5 мг/мл до 10 мг/мл.

Контрольный раствор. Раствор 9 г/л натрия хлорида Р.

Биуретовый реактив. 3,46 г меди (II) сульфата Р растворяют в 10 мл горячей воды дистиллированной Р и охлаждают (раствор А). 34,6 г натрия цитрата Р и 20,0 г натрия карбоната

безводного Р растворяют в 80 мл горячей воды дистиллированной Р и охлаждают (Б). Смешивают растворы А и Б и доводят водой дистиллированной Р до объема 200 мл. Используют полученный раствор в течение шести месяцев. Реактив нельзя использовать, если он становится мутным или образуется осадок.

Методика. К 1 объему испытуемого раствора прибавляют равный объем раствора 60 г/л натрия гидроксида Р и перемешивают. Тотчас добавляют биуретовый реактив в количестве, равном 0,4 объема испытуемого раствора, и быстро перемешивают. Выдерживают при температуре от 15 °С до 25 °С не менее 15 мин. В течение 90 мин после прибавления биуретового реактива измеряют оптические плотности (2.1.2.24) растворов сравнения и испытуемого раствора при длине волны 545 нм, используя контрольный раствор в качестве компенсационного раствора. Мутные растворы или растворы с осадком непригодны для определения концентрации белка.

Расчеты. Зависимость оптической плотности от концентрации белка имеет почти линейный характер в рамках указанного интервала концентрации белка для растворов сравнения. Строят график зависимости оптических плотностей растворов сравнения от концентраций белка и, используя линейную регрессию, строят калибровочную кривую. Рассчитывают коэффициент корреляции для калибровочной кривой. Система считается пригодной, если линейная зависимость имеет коэффициент корреляции не менее 0,99. На основании калибровочной кривой и оптической плотности испытуемого раствора определяют концентрацию белка в испытуемом растворе.

Мешающие вещества. Для минимизации влияния мешающих веществ белок может быть осажден из испытуемого образца следующим образом: к 1 объему раствора испытуемого образца прибавляют 0,1 объема раствора 500 г/л трихлоруксусной кислоты Р, удаляют надосадочную жидкость и растворяют осадок в небольшом объеме 0,5 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор используют для приготовления испытуемого раствора.

МЕТОД 6

Данный флуориметрический метод основан на дериватизации белка о-фталевым альдегидом, который взаимодействует с первичными аминогруппами белка (N-концевая аминокислота и эпсилон-аминогруппа остатков лизина). Чувствительность количественного определения может быть повышена гидролизом белка перед прибавлением о-фталевого альдегида. Гидролиз делает альфа-аминогруппы аминокислот, входящих в структуру белка, доступными для реакции с реактивом фталеевого альдегида. Для данного метода требуется очень небольшое количество белка. Первичные амины, например, трис(гидроксиметил)-аминометан и аминокислотные буферные растворы взаимодействуют с фталеевым альдегидом, поэтому их необходимо избегать или удалять. Аммиак при высоких концентрациях взаимодействует с фталеевым альдегидом. Флуоресценция, полученная при взаимодействии амина с фталеевым альдегидом, может быть нестабильной. Использование автоматизированных процедур для стандартизации данного метода может повысить правильность и прецизионность.

Для приготовления всех буферных растворов и реактивов, применяемых в данном методе, используют воду дистиллированную Р.

Испытуемый раствор. Готовят раствор испытуемого образца в растворе 9 г/л натрия хлорида Р с концентрацией белка в пределах концентраций растворов сравнения. Перед прибавлением реактива фталеевого альдегида рН раствора доводят до значения от 8 до 10,5.

Растворы сравнения. Готовят раствор соответствующего стандартного образца белка в растворе 9 г/л натрия хлорида Р. Порции полученного раствора разводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р для получения не менее пяти растворов сравнения с концентрациями белка, равномерно распределенными в интервале от 10 мкг/мл до 200 мкг/мл. Перед прибавлением реактива фталеевого альдегида рН раствора доводят до значения от 8 до 10,5.

Контрольный раствор. Раствор 9 г/л натрия хлорида Р.

Боратный буферный раствор. 61,83 г борной кислоты Р растворяют в воде дистиллированной Р, рН раствора корректируют раствором калия гидроксида Р до значения 10,4 и доводят водой дистиллированной Р до объема 1000 мл, перемешивают.

Фталевого альдегида основной раствор, 1,20 г фталевого альдегида Р растворяют в 1,5 мл метанола Р, прибавляют 100 мл боратного буферного раствора и перемешивают. Добавляют 0,6 мл раствора 300 г/л макрогола 23 лаурилового эфира Р и перемешивают. Хранят при комнатной температуре и используют в течение трех недель.

Фталевого альдегида реактив. К 5 мл основного раствора фталевого альдегида прибавляют 15 мкл 2-меркаптоэтанола Р. Раствор готовят не менее чем за 30 мин перед использованием. Используют в течение 24 ч.

Методика. Смешивают по 10 мкл испытуемого раствора и каждого раствора сравнения с 0,1 мл реактива фталевого альдегида, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляют по 3 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида и перемешивают. Определяют флуоресценцию (2.1.2.20) растворов сравнения и испытуемого раствора при длине волны возбуждающего излучения 340 нм и длине волны испускаемого излучения от 440 нм до 455 нм. Измеряют интенсивность флуоресценции полученных растворов только один раз, поскольку излучение снижает интенсивность флуоресценции.

Расчеты. Зависимость флуоресценции от концентрации белка является линейной. Строят график зависимости интенсивности флуоресценции растворов сравнения от концентраций белка и, используя линейную регрессию, строят калибровочную кривую. На основании калибровочной кривой и интенсивности флуоресценции испытуемого раствора определяют концентрацию белка в испытуемом растворе.

МЕТОД 7

Данный метод основан на определении азота как способе определения белка. Присутствие других азотсодержащих веществ в испытуемом образце может оказывать мешающее влияние на определение белка данным методом. Методика определения азота основана на разрушении испытуемого образца в ходе анализа, но не лимитируется содержанием белка в водной среде.

Методика А. Определение проводят в соответствии с требованиями определения азота после минерализации серной кислотой (2.1.5.9) или используют доступный в продаже прибор Кельдаля для количественного определения азота.

Методика В. Для определения азота пригодны доступные в продаже приборы. В большинстве приборов для определения азота используются пиролиз (т.е. сжигание образца в присутствии кислорода при температуре, достигающей 1000 °С). При этом из азота, присутствующего в испытуемых образцах, образуется оксид азота (NO) и другие оксиды азота (NO_x). В некоторых приборах оксиды азота преобразуются в газообразный азот, который количественно определяется с помощью детектора по теплопроводности. В других приборах оксид азота (NO) смешивается с озоном (O₃) для получения азота диоксида в возбужденном состоянии (NO₂*), испускающего излучение при распаде, который может быть количественно определен с помощью хемилюминесцентного детектора.

Для оптимизации введения пробы и параметров пиролиза, а также оценки стабильности процесса анализа используют относительно чистый стандартный образец белка, состав которого подобен составу испытуемого белка.

Расчеты. Концентрацию белка рассчитывают путем деления содержания азота в испытуемом образце на известное содержание азота в белке. Известное содержание азота в

белке можно определить, исходя из химического состава белка или сравнивая с подходящим стандартным образцом.

201050015-2019

2.1.5.15. Анизидиновое число

Анизидиновым числом ($I_{АН}$) называется число, определяющее содержание в испытуемом веществе (масле, твердых жирах, липидах) вторичных продуктов окисления (альдегидов, кетонов), равное увеличенной в 100 раз оптической плотности, измеренной в кювете с толщиной слоя 1 см, раствора, содержащего 1 г испытуемого вещества в 100 мл смеси растворителей после реакции с *n*-анизидином в соответствии со следующей методикой.

Выполняют операции по возможности быстро, избегая воздействия солнечного света.

Испытуемый раствор (а). При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье 0,500 г испытуемого образца растворяют в триметилпентане Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл.

Испытуемый раствор (б). К 5,0 мл испытуемого раствора (а) прибавляют 1,0 мл раствора 2,5 г/л *n*-анизидина Р в уксусной кислоте ледяной Р, встряхивают и хранят в защищенном от света месте.

Раствор сравнения. К 5,0 мл триметилпентана Р прибавляют 1,0 мл раствора 2,5 г/л *n*-анизидина Р в уксусной кислоте ледяной Р, встряхивают и хранят в защищенном от света месте. Раствор *n*-анизидина Р используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность (2.1.2.24) испытуемого раствора (а) в максимуме поглощения при длине волны 350 нм, используя триметилпентан Р в качестве компенсационной жидкости. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора (б) при 350 нм ровно через 10 мин после его приготовления, используя раствор сравнения в качестве компенсационного раствора.

Анизидиновое число рассчитывают по формуле:

$$I_{АН} = \frac{25 \cdot (1,2A_1 - A_2)}{m},$$

где: A_1 - оптическая плотность испытуемого раствора (б) при 350 нм;

A_2 - оптическая плотность испытуемого раствора (а) при 350 нм;

m - навеска испытуемого образца, взятая для приготовления испытуемого раствора (а), в граммах;

1,2 - коэффициент, учитывающий объем испытуемых растворов.

201050016-2022

2.1.5.16. Определение фтора

(введен решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержание фтора, входящего в состав молекулы лекарственного средства, может быть определено одним из трех методов: титриметрическим, спектрофотометрическим или ионометрическим. При выполнении анализа используется пластиковая посуда.

1. ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД

Точную навеску лекарственного средства, указанную в фармакопейной статье (с содержанием фтора около 3,8 мг), сжигают в колбе с кислородом, поглощая продукты сжигания 15 мл воды Р. Пробку, держатель образца и стенки колбы промывают 40 мл воды Р (2.1.5.10. Метод сжигания в колбе с кислородом), прибавляют 0,6 мл раствора ализарина S Р и по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида до красного окрашивания, затем 2 - 3 капли 1,5% раствора азотной кислоты Р до перехода в желтое окрашивание, 3,5 мл буферного раствора с рН 3,0 и титруют 0,005 М раствором тория (IV) нитрата до розовой окраски.

1 мл 0,005 М раствора тория (IV) нитрата соответствует 0,380 мг фтора.

Примечания.

Приготовление буферного раствора с рН 3,0. 24,0 г натрия дигидрофосфата безводного Р растворяют в воде Р. Корректируют рН до значения 3,0 потенциометрически фосфорной кислотой разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,005 М тория (IV) нитрата раствор. 2,761 г тория (IV) нитрата Р $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл и перемешивают.

Установка титра. 0,05 г натрия фторида РО, предварительно высушенного при температуре 150 °С до постоянной массы, растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем 250,0 мл и перемешивают К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 0,6 мл раствора ализарина S Р и по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида до перехода розовой окраски в желтую. Затем прибавляют 5,0 мл буферного раствора с рН 3,0 и титруют 0,005 М раствором тория (IV) нитрата до перехода желтой окраски в розовую.

1 мл 0,005 М раствора тория (IV) нитрата соответствует 0,380 мг фтора.

2. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД

Точную навеску лекарственного средства, указанную в фармакопейной статье (с содержанием фтора 50,0 - 70,0 мг), сжигают в колбе с кислородом, поглощая продукты сжигания 15 мл воды Р. Пробку, держатель образца и стенки колбы промывают 40 мл воды Р (2.1.5.10. Метод сжигания в колбе с кислородом), раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют по 25,0 мл 0,01% раствора арсеназо I и 0,005 М раствора тория (IV) нитрата, доводят объем раствора водой Р до метки и перемешивают. Через 30 мин измеряют оптическую плотность испытуемого раствора при длине волны 580 нм относительно компенсационного раствора, содержащего те же количества реактивов, но без лекарственного средства. Содержание фтора определяют по калибровочному графику.

Приготовление растворов сравнения.

4,0; 5,0; 6,0; 7,0; и 8,0 мл стандартного раствора фторид-ионов (10 ppm F⁻) (2.2.1.2. Стандартные растворы для испытаний на предельное содержание примесей) разбавляют до 100,0 мл и далее поступают, как указано выше, начиная со слов "... прибавляют по 25,0 мл 0,01% раствора арсеназо I".

Примечание.

Приготовление 0,01% раствор арсеназо I. 0,01 г арсеназо I Р растворяют в воде Р, доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл и перемешивают.

3. ИОНОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД

К точной навеске лекарственного средства, указанной в частной фармакопейной статье (с содержанием фтора около 20,0 мг), прибавляют 400 мл воды Р и выдерживают в течение 20 мин на водяной бане при температуре около 80 °С, периодически перемешивая. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора до 500,0 мл и фильтруют.

К объему полученного раствора, указанному в частной фармакопейной статье, прибавляют равный объем буферного раствора с рН 5,25 и перемешивают.

Определение содержания фторид-ионов проводят как описано в [2.1.2.47](#). Потенциометрическое определение концентрации ионов с использованием ионоселективных электродов. В качестве измерительного электрода используют фторидселективный электрод, в качестве электрода сравнения - хлорсеребряный или каломельный электроды.

Готовят не менее 3 стандартных растворов фторид-ионов подходящих концентраций, путем разбавления основного стандартного раствора фторид-ионов 2000 мкг/мл.

Строят калибровочный график зависимости разности потенциалов от логарифма концентрации фторид-ионов. По графику находят значение логарифма концентрации (lgC) для испытуемого раствора.

Концентрацию фторид-ионов (С) в испытуемом растворе, в микрограммах на миллилитр, вычисляют по формуле:

$$C = 10^{px},$$

где $x = \lg C$.

Буферный раствор с рН от 5,2 до 5,3. 57,0 мл уксусной кислоты ледяной Р, 58,0 г натрия хлорида Р и 4 г циклогексиленидинитрилтетрауксусной кислоты Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 500,0 мл. Корректируют значение рН от 5,2 до 5,3 раствором натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл. Раствор выдерживают в течение 24 ч.

Указанные количества компонентов могут быть изменены в зависимости от испытания и состава испытуемого образца.

Основной стандартный раствор фторид-ионов (2000 ppm F). 4,42 г натрия фторида Р, предварительно высушенного при температуре 300 °С в течение 12 ч, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (2000 мкг/мл).

Раствор хранят в полиэтиленовой или полипропиленовой емкости при комнатной температуре.

Срок хранения (срок годности) - не более 3 мес.

201050017-2022

2.1.5.17. Определение кислотнейтрализующей способности

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Показатель Кислотнейтрализующая способность характеризует основные свойства лекарственных средств-антацидов - способность связывать хлороводородную кислоту. Кислотнейтрализующая способность выражается количеством миллиграмм-эквивалентов хлороводородной кислоты, связываемой 1 г или минимальной дозой лекарственного средства.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИСПЫТУЕМОГО РАСТВОРА

Все испытания должны проводиться при температуре (37 +/- 3) °С.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, испытуемый раствор готовят следующим образом:

Субстанции для фармацевтического применения, твердые лекарственные формы. Точно взвешенное количество (указанное в частной фармакопейной статье) субстанции для фармацевтического применения или препарата, эквивалентное минимальной дозе, помещают в стакан вместимостью 250 мл. Прибавляют 70 мл воды Р и перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 мин. При необходимости испытуемый образец увлажняют, прибавляя не более 5 мл этанола (96%) Р (доведенного до величины рН 3,5, потенциометрически) и перемешивают до полного смачивания образца.

В случае шипучих таблеток к навеске сначала прибавляют 10 мл воды Р и осторожно вращают стакан, пока реакция не прекратится. Добавляют еще 10 мл воды Р и осторожно перемешивают. Обмывают стенки стакана 50 мл воды Р и перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 мин.

Суспензии и другие жидкости. Встряхивают контейнер, пока содержимое не станет однородным, определяют плотность в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность. Переносят точно взвешенное количество однородной смеси, эквивалентное минимальной дозе, в стакан вместимостью 250 мл, добавляют воду Р до объема приблизительно 70 мл и перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 мин.

МЕТОДИКА

К испытуемому раствору при перемешивании на магнитной мешалке прибавляют 30,0 мл 1 М хлороводородной кислоты. Перемешивают в течение 15 мин после добавления кислоты и немедленно начинают титровать избыток хлороводородной кислоты 0,5 М раствором натрия гидроксида в течение времени, не превышающего 5 мин, до достижения устойчивого в течение от 10 до 15 с значения рН 3,5 (потенциометрически).

Вычисляют количество миллиграмм-эквивалентов (мг-экв) поглощенной кислоты по формуле:

$$X_{\text{мг-экв}} = (30 \cdot M_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \cdot M_{\text{NaOH}}), \quad (1)$$

где M_{HCl} и M_{NaOH} - молярная концентрация хлороводородной кислоты и натрия гидроксида соответственно;

V_{NaOH} - объем 0,5 М раствора натрия гидроксида, израсходованный на титрование.

Если кислотонейтрализующая способность испытуемого образца больше 25 мг-экв, добавляют 60,0 мл 1 М хлороводородной кислоты и делают соответствующее изменение при вычислении.

Выражают результат в миллиграмм-эквивалентах (мг-экв) кислоты, поглощенной 1 г испытуемой субстанции для фармацевтического применения или испытуемого препарата (X_1) или минимальной дозой (X_2):

Для субстанций для фармацевтического применения или твердых лекарственных форм:

$$X_1 = \frac{\text{МГ-ЭКВ}}{a} \quad (2)$$

$$X_2 = \frac{\text{МГ-ЭКВ} \cdot b}{a} \quad (3)$$

где a - навеска субстанции для фармацевтического применения или испытуемого препарата, г;

b - средняя масса таблетки или содержимого капсулы, соответствующая минимальной дозе, г.

Для жидкостей:

$$X_2 = \frac{\text{МГ-ЭКВ} \cdot V_{\text{дозы}} \cdot \rho}{a} \quad (4)$$

где $V_{\text{дозы}}$ - объем минимальной дозы, мл;

ρ - плотность жидкости, г/мл;

a - навеска испытуемого препарата, г.

201050018-2022

2.1.5.18. Цинк в инсулине

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на определение цинка в лекарственных препаратах и активных фармацевтических субстанциях инсулина. Определение цинка проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (общая фармакопейная [статья 2.1.2.22](#). Атомно-абсорбционная спектроскопия, метод I).

Испытуемый раствор:

- для лекарственных препаратов для парентерального применения в лекарственной форме растворили суспензия

В случае если испытуемый лекарственный препарат представляет собой суспензию, в упаковку предварительно добавляют 2 мкл 6 М хлороводородной кислоты Р (при активности инсулина 40 МЕ/мл) или 4 мкл (при активности инсулина 100 МЕ/мл) на 1 мл лекарственного препарата и тщательно перемешивают.

Объединяют содержимое не менее 3 упаковок и перемешивают. Объем полученного образца, эквивалентный 100 МЕ, доводят 0,01 М хлороводородной кислотой Р до 25,0 мл и перемешивают. При необходимости выполняют дополнительное разведение до получения концентрации цинка в пределах 0,4 - 1,6 мкг/мл.

- для надосадочной жидкости в лекарственных препаратах для парентерального применения в лекарственной форме суспензия

Тщательно перемешивают содержимое каждой упаковки до гомогенного состояния, объединяют содержимое не менее 3 упаковок, отбирают 5 - 10 мл гомогенной суспензии, переносят в центрифужную пробирку и центрифугируют. Используя надосадочную жидкость готовят раствор с концентрацией цинка в пределах 0,4 - 1,6 мкг/мл, используя 0,01 М хлороводородную кислоту Р в качестве разбавителя.

- для активной фармацевтической субстанции

50,0 мг инсулина растворяют, избегая пенообразования, в 0,01 М хлороводородной кислоте Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 25,0 мл и перемешивают. Полученный раствор разводят 0,01 М хлороводородной кислоты Р до концентрации цинка в пределах 0,4 - 1,6 мкг/мл и перемешивают.

Калибровочные растворы. С помощью стандартного раствора цинка ионов (5 мг/мл Zn^{2+}) Р готовят не менее 5 калибровочных растворов в диапазоне концентраций, зависящем от содержания цинка в лекарственном средстве и от рабочего диапазона применяемого оборудования, используя 0,01 М хлороводородную кислоту Р в качестве разбавителя.

Условия испытания

Источник излучения	Цинковая лампа с полым катодом (допускается использовать дуговые ксеноновые лампы в качестве источника сплошного спектра в сочетании с монохроматорами высокого разрешения при условии валидации методики)
Атомизация	Воздушно-ацетиленовое пламя.
Длина волны	213,9 нм.

Измеряют поглощение испытуемого, контрольного и калибровочных растворов.

Строят калибровочный график зависимости атомного поглощения от концентрации цинка (мкг/мл).

Пригодность системы

Относительное стандартное отклонение атомного поглощения для калибровочного раствора с концентрацией цинка 0,8 мкг/мл должно быть не более 1,4% (6 измерений).

Коэффициент корреляции калибровочного графика должен составлять не менее 0,99.

Концентрацию цинка (С, мкг/мл) в испытуемом растворе определяют по калибровочному графику.

Содержание цинка в лекарственном препарате в микрограммах на миллилитр (X_1) вычисляют по формуле:

$$X_1 = C \cdot N,$$

где: С - концентрация цинка в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, в микрограммах на миллилитр;

Н - разведение испытуемого раствора.

Содержание цинка в активной фармацевтической субстанции в пересчете на сухое вещество в процентах (X_2) вычисляют по формуле:

$$X_2 = \frac{C \cdot N \cdot 250}{a \cdot (100 - W)},$$

где: С - концентрация цинка в испытуемом растворе, определенная по калибровочному графику, в микрограммах на миллилитр;

a - навеска инсулина, в миллиграммах;

N - дополнительное разведение испытуемого раствора;

W - потеря в массе при высушивании, в процентах.

201050019-2022

2.1.5.19. Метод формольного титрования

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод формольного титрования, предназначенный для определения аминного азота свободных (концевых) аминогрупп в препаратах аминокислот, пептидов, белков и других с содержанием азота 1,5 - 5,0 мг в 1 мл испытуемого раствора. Метод формольного титрования (метод Серенсена) основан на защите формальдегидом свободных аминогрупп с образованием оснований Шиффа и алкалометрическом титровании эквивалентного количества карбоксильных групп.

Метод не применим в случае присутствия ионов аммония, так как при этом высок риск получения завышенных результатов определения.

К точной навеске или точному объему испытуемого образца, указанного в частной фармакопейной статье, прибавляют воду Р до объема 20 мл. При необходимости раствор нейтрализуют потенциометрически до рН 7,0, путем прибавления 0,1 М раствора натрия гидроксида или 0,1 М хлороводородной кислоты. По окончании нейтрализации прибавляют от 2 до 10 мл (конкретные величины указывают в частной фармакопейной статье) формальдегида раствор Р, нейтрализованного в день анализа натрия гидроксида раствором 10% до рН 7,0, перемешивают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до значения рН 9,1 или до появления слабо-розового окрашивания (индикатор - фенолфталеина раствор Р1), не изменяющихся при перемешивании в течение 2 мин.

Параллельно проводят контрольный опыт.

В зависимости от количества функциональных групп в определяемом соединении титр будет разным и должен быть установлен для каждого конкретного случая.

В частности, при определении аминного азота 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 1,4 мг аминного азота.

2.1.6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

201060001-2019

2.1.6.1. Стерильность

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на методы испытания на стерильность различных лекарственных средств (ЛС) - препаратов для инъекций, инфузий, глазных капель, пленок, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, включая биологические лекарственные препараты и их растворители и др., к которым предъявляется требование стерильности.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ

Испытание на стерильность проводят в асептических условиях в ламинарных установках, чистых помещениях или изоляторах класса чистоты А. Меры, предотвращающие контаминацию,

не должны оказывать губительного влияния на микроорганизмы, которые могут содержаться в испытуемых образцах ЛС, включая биологические лекарственные препараты (БЛП). Условия проведения испытания регулярно контролируют в соответствии с правилами надлежащих производственной и лабораторной практик.

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ СТЕРИЛЬНОСТИ

Испытание на стерильность проводят двумя методами: методом прямого посева или методом мембранной фильтрации. Метод мембранной фильтрации используют во всех случаях, когда природа препарата, его физико-химические свойства позволяют фильтровать его через мембранные фильтры.

Метод прямого посева используют для испытания на стерильность ЛС, не обладающих антимикробным действием или антимикробное действие которых можно устранить разведением или инактивированием, а также для образцов, испытание которых невозможно выполнить методом мембранной фильтрации.

При испытании на стерильность параллельно проводятся соответствующие отрицательные контроли.

1. Проверка пригодности методики испытания (определение антимикробного действия)

Проверку пригодности методики испытания на стерильность следует проводить в следующих случаях:

- а) при проведении испытания на стерильность нового препарата;
- б) при внесении любых изменений в экспериментальные условия испытания;
- в) в случае изменения состава препарата или при изменениях в технологии его производства.

Для проверки антимикробного действия используют те же тест-штаммы, что и при оценке ростовых свойств питательных сред ([таблица 2.1.6.1.-3](#)).

Определение антимикробного действия проводят теми же методами и в тех же условиях, что и испытание на стерильность.

Мембранная фильтрация. Проверка пригодности (определение антимикробного действия) может выполняться одновременно с испытанием стерильности испытуемого образца ([п. 2.2.](#)). После переноса требуемого количества испытуемого образца на фильтр в последнюю порцию жидкости для промывания вносят не более 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) тест-штаммов микроорганизмов ([п. 2.2.8.](#)).

Прямой посев. При проверке пригодности (определении антимикробного действия) готовят взвеси тест-штаммов с конечной концентрацией не более 100 КОЕ в 1 мл. Испытание проводят с каждым видом микроорганизмов.

Используют по 4 пробирки для каждого тест-штамма с 10 мл соответствующей питательной среды. В первые две пробирки с культурой микроорганизма вносят по 1 мл (г) испытуемого образца, а в две другие - по 1 мл растворителя (положительный контроль). Во все четыре пробирки вносят по 1 мл соответствующего тест-штамма.

Посевы на тиогликолевой среде инкубируют при температуре 32,5 +/- 2,5 °C в течение 3 сут. Посевы на жидкой соево-казеиновой среде или жидкой среде Сабуро инкубируют при температуре 22,5 +/- 2,5 °C в течение 5 сут.

Учет результатов проводят визуально в проходящем свете, сравнивая рост тест-штаммов микроорганизмов в опытных и контрольных посевах. Если обнаруженный рост в опытных пробирках визуально сравним с ростом в контрольных посевах, не содержащих испытуемый образец, делают вывод о том, что препарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием. В этом случае испытание на стерильность проводят стандартными методами.

В случае если в контроле наблюдают рост тест-штамма, а в опыте рост отсутствует, считают, что испытуемый образец обладает антимикробным действием, которое следует устранить.

1.1. Устранение антимикробного действия препарата

Для устранения антимикробного действия препарата используют следующее:

А) Увеличивают разведение испытуемого образца, взяв больший объем растворителя/разбавителя/питательной среды (но не более 200 мл на 1 мл (г) испытуемого образца). Для БЛП допускается только разбавление питательной средой.

Экспериментально установленное соотношение объемов питательной среды и посевного материала, обеспечивающее нейтрализацию антимикробного действия препарата, должно соблюдаться при испытании препарата на стерильность.

Б) Применяют метод мембранной фильтрации с последующим промыванием фильтров, если препарат растворим в водных разбавителях или в изопропилмиристате (ИПМ).

В) Допускается использовать стерильную нейтрализующую жидкость, промышленного производства или приготовленную в лаборатории, следующего состава:

- Твина-80	30,0 г
- Лецитина яичного	3,0 г
- L-гистидина гидрохлорида	1,0 г
- Пептона (мясного или казеинового)	1,0 г
- Натрия хлорида	4,3 г
- Калия фосфата однозамещенного	3,6 г
- Натрия фосфата двузамещенного	7,2 г
- Воды очищенной pH 7,0 +/- 0,2.	1000 мл

Г) Используют неспецифические инактиваторы. Для инактивации консервантов, входящих в состав ряда лекарственных препаратов, в разбавитель и/или в питательные среды до стерилизации вносят следующие неспецифические инактиваторы: 3% твина-80 или 0,3% лецитина (яичного или соевого) от объема среды. В случае, если в препарате имеется более двух консервантов различной химической структуры, в среду вносят 3% твина-80, 0,3% лецитина, 0,1% L-гистидина и 0,5% натрия тиосульфата одновременно. Если разведение в вышеприведенном растворе не инактивирует антимикробные свойства ЛС, увеличивают концентрацию твина-80 или лецитина.

Некоторые инактиваторы антимикробного действия указаны в ОФС "Микробиологическая чистота".

Учитывая, что в состав тиогликолевой среды входит тиогликолят натрия - инактиватор ртутных соединений, перед проведением испытаний БЛП, содержащих ртутные консерванты, методом прямого посева, проводят определение нейтрализующих свойств этой среды, подтверждающих инактивацию.

Для нейтрализации действия других консервантов, входящих в состав БЛП, инактиваторы не используются, а основным способом устранения их действия является разведение питательной средой. Посев испытуемого образца в питательную среду могут проводить в соотношении 1:20, с учетом результатов определения антимикробного действия препарата.

Д) Применяют специфические инактиваторы, нейтрализующие антимикробное действие ЛС, но не угнетающие рост микроорганизмов.

Для инактивации пенициллинов и цефалоспоринов, независимо от их лекарственной формы, в буферный раствор, используемый для растворения, суспендирования или эмульгирования образца, а также в питательные среды перед их применением, асептически вносят стерильный раствор β -лактамазы в количестве, указанном в фармакопейной статье или нормативной документации.

Инактивирующее действие β -лактамазы на пенициллины и цефалоспорины необходимо определять, внося в среды с ферментом и антибиотиком от 50 до 100 КОЕ S.aureus. Типичный рост тест-штамма в питательной среде служит подтверждением того, что концентрация фермента достаточна.

Для инактивации сульфаниламидных препаратов, независимо от их лекарственной формы, в буферный раствор, используемый для растворения, суспендирования или эмульгирования образца, а также в питательные среды, если необходимо, до стерилизации вносят парааминобензойную кислоту (ПАБК) из расчета 0,05 - 0,1 г/л среды.

При разработке новых препаратов в частную фармакопейную статью и нормативный документ по качеству следует включать сведения о наличии/отсутствии антимикробного действия препарата с рекомендациями по его устранению и информацию о методе его испытания на стерильность. В случае изменения технологического процесса или состава препарата необходимо подтвердить отсутствие антимикробного действия.

2. Испытание на стерильность

2.1. Отбор образцов для испытания

При проведении испытания на стерильность число контролируемых первичных упаковок определяется с учетом общего количества единиц в серии. Отбирают образцы препарата, как указано в Таблице 1.

Таблица 1. - Количество единиц препарата для проведения испытания на стерильность в зависимости от объема серии

Количество единиц (ампул, флаконов и др.) в серии <*>	Минимальное количество единиц (ампул, флаконов и др.) для посева на каждую питательную среду <***>
---	--

Лекарственные средства

1. Парентеральные лекарственные средства:

Не более 100	10% или 4
От 100 до 500	10
Более 500	2% или 20
Парентеральные лекарственные средства большого объема (более 100 мл)	2% или 10
2. Неинъекционные лекарственные средства (в том числе глазные):	
Не более 200	5% или 2
Более 200	10
Препараты в однодозовой упаковке	См. графу "Парентеральные лекарственные средства"
3. Твердые формы, ангро:	
Не более 4 упаковок	Каждую
Свыше 4, но не более 50	20% или 4
Свыше 50	2% или 10

<*> Если количество единиц в серии неизвестно, то используют максимальное количество, указанное в колонке.

<*> Если содержимого одной емкости ЛС (кроме БЛП) достаточно для инокулирования двух питательных сред, то в этой колонке приводится количество образцов, необходимых для испытания на стерильность на двух питательных средах.

Испытание на стерильность в процессе производства БЛП проводят в соответствии с регламентом производства.

При необходимости, могут быть регламентированы особые требования в отношении необходимого количества контролируемых емкостей, обеспечивающие надежность контроля стерильности препарата.

Для посева на соответствующую питательную среду используют образец в количестве, приведенном в Таблице 2.

Таблица 2. - Минимальное количество образца для посева на питательные среды

Количество препарата в первичной упаковке	Минимальное количество препарата для посева на каждую питательную среду, если не обосновано и не разрешено иное
---	---

Жидкие:

Менее 1 мл	весь объем первичных упаковок, объединенных до 1 мл
------------	---

1 - 40 мл	1/2 содержимого, но не менее 1 мл
40 - 100 мл	20 мл
более 100 мл	10% содержимого, но не менее 20 мл
Антибиотики (жидкости)	1 мл
Другие препараты, растворимые в воде или ИПМ	содержимое упаковки, но не менее 200 мг
Нерастворимые препараты, мази и кремы, поддающиеся эмульгированию или суспендированию	содержимое упаковки, но не менее 200 мг
Твердые:	
Менее 50 мг	все содержимое
50 - 300 мг	1/2 содержимого, но не менее 50 мг
300 мг - 5 г	150 мг
более 5 г	500 мг

2.2. Метод мембранной фильтрации

При определении стерильности ЛС, обладающих выраженным антимикробным действием, и ЛС в емкостях вместимостью более 100 мл, предпочтительным является метод мембранной фильтрации. Исключение составляют препараты с антимикробным действием, нерастворимые в водных разбавителях или ИПМ.

Процедура испытания на стерильность методом мембранной фильтрации состоит из следующих основных стадий: смачивание мембран, подготовка образцов и фильтрация содержимого всех емкостей через мембранные фильтры, отмывка мембранных фильтров соответствующим стерильным раствором, добавление питательной среды и инкубирование посевов.

Испытание выполняют с использованием фильтрационных установок открытого или закрытого типа, позволяющих в асептических условиях переносить и фильтровать испытуемый образец через мембранные фильтры (внешний диаметр 47 мм; диаметр пор 0,45 мкм), способные улавливать микроорганизмы. Фильтрационная установка открытого типа должна быть смонтирована таким образом, чтобы испытуемый образец можно было внести и профильтровать в условиях асептики. После окончания фильтрации мембрану асептически переносят в питательную среду. При использовании закрытой стерильной системы с мембраной, смонтированной в канистру, после фильтрации питательную среду вносят непосредственно в канистру на мембрану. Фильтры из нитратцеллюлозы используют для водных, масляных и слабых спиртовых растворов, фильтры из ацетатцеллюлозы - для концентрированных спиртовых растворов и кислот. Гидрофобный край фильтра и низкая сорбционная способность обеспечивают эффективную отмывку мембраны и сводят к минимуму адсорбцию препарата, обладающего антимикробным действием.

Для препаратов, не обладающих антимикробным действием, можно использовать фильтры без гидрофобного края, смачивая их перед фильтрацией используемым разбавителем.

Если испытуемый образец не обладает антимикробным действием, в ходе испытания

возможно исключить процедуру промывания фильтров.

2.2.1. Испытание водных растворов ЛС

Определенный объем препарата, стерильно отобранный из всех образцов, перемешивают и асептически переносят на один или несколько предварительно смоченных фильтров. Фильтры асептически снимают с фильтродержателя и помещают в среды или заливают их в емкости с фильтродержателями. При использовании замкнутой системы канистры заполняют равным объемом сред. При этом следует избегать аэрации тиогликолевой среды.

2.2.2. Испытание жидких препаратов, не смешивающихся с водой

Испытание проводят так же, как и для водных растворов ЛС. При испытании вязких жидкостей к общей пробе перед фильтрацией асептически добавляют достаточное количество подходящего стерильного растворителя для увеличения скорости фильтрации.

Если в состав испытуемого образца входит лецитин, масло или консервант, а сам препарат обладает антимикробным действием, для промывания фильтров используют жидкость N 2.

2.2.3. Пробоподготовка и испытание мазей, кремов, растворимых в ИПМ, и растворов в маслах

Мази на жировой основе и эмульсии типа "вода в масле" растворяют в ИПМ, предварительно простерилизованном методом фильтрации (мембрана с диаметром пор 0,22 мкм). Стерильный разбавитель/растворитель и, если необходимо, испытуемый образец, непосредственно перед фильтрацией нагревают до температуры не более 44 °С. Фильтруют раствор испытуемого образца в ИПМ и промывают мембрану тремя порциями жидкости N 2 по 100 мл каждая. Испытание проводят на питательных средах с добавлением 1 г/л твина-80.

Если в состав испытуемого образца входит вазелин, для промывания мембранных фильтров используют жидкость N 3.

Если препарат представляет собой раствор в масле, фильтр и установка перед применением должны быть тщательно высушены.

2.2.4. Испытание препаратов в шприц-тюбиках

Содержимое каждого шприц-тюбика переносят в установки для мембранной фильтрации или собирают общую пробу в стерильную пробирку для последующего переноса на фильтр.

2.2.5. Испытание твердых лекарственных форм для инъекций (кроме антибиотиков)

Испытуемый образец разводят, как указано в инструкции по применению, и проводят испытание согласно методике, приведенной в [разделах 2.2.1 и 2.2.2](#).

2.2.6. Испытание стерильных аэрозольных лекарственных форм

Требуемое количество испытуемого образца в аэрозольной упаковке асептически переносят в стерильную колбу нажатием на шток распылительного клапана. Если возможно, удаляют пропеллент путем испарения. Добавляют в колбу жидкость N 2 и осторожно перемешивают. Испытание проводят, как указано в [разделах 2.2.1 и 2.2.2](#).

2.2.7. Жидкости для промывания мембранных фильтров при испытании образцов, обладающих антимикробным действием

Для промывания фильтров можно использовать любую стерильную жидкость, не

подавляющую рост микроорганизмов:

- 0,9% раствор натрия хлорида pH 7,0 +/- 0,2 (после стерилизации).

- Жидкость N 1: растворяют 1 г ферментативного пептона в 1000 мл воды, фильтруют или центрифугируют для осветления, разливают в сосуды и стерилизуют; pH 7,0 +/- 0,2.

При фильтрации образцов пенициллинов или цефалоспоринов (если необходимо) к жидкости N 1 добавляют валидированное количество β -лактамазы, указанное в частной фармакопейной статье и нормативном документе по качеству, достаточное для инактивации остаточного антимикробного действия антибиотика на фильтре.

- Жидкость N 2: добавляют 1 мл твина-80 к 1000 мл жидкости N 1, разливают в сосуды и стерилизуют; pH 7,0 +/- 0,2

- Жидкость N 3: растворяют 5 г ферментативного пептона, 3 г мясного экстракта и 10 г твина-80 в 1000 мл воды, разливают во флаконы и стерилизуют; pH 7,0 +/- 0,2.

При испытании БЛП промывку мембранных фильтров можно проводить любым стерильным раствором, не подавляющим рост микроорганизмов, использованным при определении антимикробного действия препарата, например: 0,9% раствор натрия хлорида (pH 7,0 +/- 0,2) или жидкость N 1.

2.2.8. Проверка пригодности метода мембранной фильтрации при испытании образцов, обладающих антимикробным действием

Фильтруют объем испытуемого образца, используя для одного фильтра то же количество единиц (ампул, флаконов и т.д.), что и в испытании на стерильность (Таблица 2). Фильтр промывают, как минимум, тремя порциями соответствующей жидкости по 100 мл каждая. В последнюю порцию жидкости для промывания вносят по 1 мл приготовленных взвесей тест-штаммов микроорганизмов (каждого в отдельности) с концентрацией 100 КОЕ/мл (Таблица 3).

Таблица 3. - Тест-штаммы микроорганизмов, используемые для определения ростовых свойств питательных сред и проверки антимикробного действия препарата <*>

<*> Могут быть использованы и другие тест-штаммы из различных коллекций, типичные по культурально-морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам. Набор тест-штаммов может быть изменен в зависимости от способа применения или состава испытуемого препарата.

Питательные среды	Тест-штаммы микроорганизмов	Условия инкубации	
		Температура	Время
Жидкая тиогликолевая среда	Аэробные бактерии:	32,5 +/- 2,5 °C	3 сут
	Bacillus subtilis ГКПМ 010011, ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134 или Bacillus cereus ГКПМ 010014, ATCC 10702		
	Staphylococcus aureus ГКПМ 201108, ATCC 6538, CIP 4.83,		

	NCTC 10788, NCIMB 9518, NBRC 13276 Pseudomonas aeruginosa ГКПМ 190155, ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118, NBRC 13275		
	Alcaligenes faecalis 415 <*> ГКПМ 300205		2 сут
	Анаэробные бактерии: Clostridium sporogenes 272 ГКПМ 300524, ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532, ATCC 11437, NBRC 14293		3 сут
	Clostridium novyi 198 <*> ГКПМ 242484		2 сут
	Грибы <*>: Candida albicans NCTC 885-653, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179, NBRC 1594	22,5 +/- 2,5 °C	5 сут
Жидкая соево-казеиновая среда	Аэробные бактерии: Bacillus subtilis ГКПМ 010011, ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134 или Bacillus cereus ГКПМ 010014, ATCC 10702 Грибы: Candida albicans NCTC 885-653, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179, NBRC 1594 Aspergillus brasiliensis ATCC 9642, ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455	22,5 +/- 2,5 °C	5 сут
Жидкая Среда Сабуро	Грибы: Candida albicans NCTC 885-653, ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179, NBRC 1594 Aspergillus brasiliensis ATCC 9642, ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455	22,5 +/- 2,5 °C	5 сут

<*> Обозначены тест-штаммы для случаев использования тиогликолевой среды в качестве универсальной при испытании БЛП. Культивирование производят при двух температурных режимах - 32,5 +/- 2,5 °C и 22,5 +/- 2,5 °C.

Фильтр помещают в емкость со 100 мл соответствующей питательной среды или добавляют среду в канистру замкнутой системы. Посевы инкубируют при соответствующей температуре в течение не более 3 сут для бактерий и 5 сут для грибов.

В ходе учета результатов определяют визуально в проходящем свете наличие роста тест-штаммов микроорганизмов. В случае обнаружения роста считают, что антимикробное действие полностью инактивировано и проводят испытание стерильности, используя то же количество

препарата, аналогичный объем жидкости для промывания и те же питательные среды.

Если рост тест-штаммов микроорганизмов отсутствует, делают вывод, что антимикробное действие не инактивировано. Испытание повторяют, увеличивая объем жидкости для промывания фильтра (но не более 500 мл) или используют другие способы нейтрализации (п. 1.1).

2.3. Метод прямого посева

Метод прямого посева используют для испытания на стерильность ЛС, не обладающих антимикробным действием, или тех образцов, испытание которых невозможно выполнить методом мембранной фильтрации.

В том случае, если выявлено антимикробное действие в условиях испытания, его нейтрализуют путем добавления подходящих инактиваторов или увеличивая объем питательной среды (п. 1.1). Добавляемый инактиватор в заданной концентрации не должен подавлять рост тест-штаммов. При необходимости инактиватор можно добавлять и в питательную среду.

Испытуемые образцы засевают непосредственно в питательные среды в соотношении, как правило, 1:10. Соотношение количества испытуемого материала и используемой питательной среды должно быть определено при проверке антимикробного действия препарата.

2.3.1. Испытание нефилтрирующихся жидкостей

Из определенного количества флаконов, ампул и т.д. (Таблица 1) асептически отбирают объем образца, достаточный для посева на питательные среды в соотношении 1:10. После посева аккуратно перемешивают среду, исключая аэрацию.

2.3.2. Испытание мазей, кремов и растворов в маслах

От каждой испытуемой серии отбирают необходимое количество единиц (Таблица 1).

Растворы в маслах. Готовят эмульсию препарата в разведении 1:10, помещая в стерильную колбу, содержащую соответствующий стерильный разбавитель, стеклянные бусы диаметром 5 - 6 мм, и, при необходимости, определенное количество твина-80.

Посевы растворов в маслах ежедневно аккуратно перемешивают.

Мази и кремы. Тубы (флаконы) перед испытанием дезинфицируют, вскрывают их асептически и первую порцию препарата удаляют, не исследуя.

Мази и кремы, легко эмульгируемые в воде. Готовят разведение ЛС 1:10, помещая образец в стерильную колбу с соответствующим стерильным разбавителем (например, раствором 0,9% натрия хлорида или жидкостью N 1) и стеклянными бусами диаметром 5 - 6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры 40 °С и энергично встряхивают в течение 5 - 15 минут до получения гомогенной эмульсии, которую высевают в жидкие среды - тиогликолевую, соево-казеиновую или Сабуро.

Мази и кремы, трудно смешиваемые с водой. Готовят разведение испытуемого образца 1:10, помещая в стерильную колбу с соответствующим стерильным разбавителем (например, раствором 0,9% натрия хлорида или жидкостью N 3), твином-80 в количестве 50% от массы навески и стеклянными бусами диаметром 5 - 6 мм. Смесь нагревают на водяной бане до температуры 40 °С (в исключительных случаях до температуры 45 °С), энергично встряхивают в течение 5 - 15 мин (максимально 30 мин), до получения гомогенной эмульсии, которую затем высевают в жидкие среды - тиогликолевую, соево-казеиновую или Сабуро.

2.3.3. Испытание твердых форм

Испытуемый образец в виде порошка переносят в количестве, указанном в Таблице 2, в жидкие среды - тиогликолевую, соево-казеиновую или Сабуро и осторожно перемешивают. Если в образец добавлен стерильный растворитель, то испытанию на стерильность подвергают полученную суспензию.

2.4. Условия инкубации посевов

Посевы инкубируют независимо от метода посева не менее 14 сут при температуре 32,5 +/- 2,5 °С в жидкой тиогликолевой среде и при температуре 22,5 +/- 2,5 °С в жидких соево-казеиновой среде или среде Сабуро.

При испытании БЛП возможно использование только тиогликолевой среды и инкубирование посевов при двух температурных режимах 32,5 +/- 2,5 °С и 22,5 +/- 2,5 °С.

2.5. Учет и интерпретация результатов испытания

Во время инкубации периодически просматривают посевы. Наличие роста микроорганизмов определяют визуально в проходящем свете. Если испытуемый образец вызывает помутнение питательной среды и визуально нельзя определить наличие или отсутствие микробного роста, через 14 сут после начала испытания переносят не менее 1 мл помутневшей среды в пробирки с аналогичной стерильной средой. Инкубируют исходные и повторные посевы. Общее время инкубации должно составлять не менее чем 14 + 4 суток от начала испытания.

При отсутствии роста микроорганизмов, считают, что испытуемый образец соответствует требованиям испытания на стерильность.

При обнаружении роста микроорганизмов, определяемого визуально по наличию мутности, осадка, хлопьев и других изменений среды и подтверждаемого микроскопическим исследованием, считают, что испытуемый образец не соответствует требованиям испытания на стерильность. В этом случае проводят расследование причин несоответствия.

Результаты испытания на стерильность могут быть признаны недостоверными в случае, если выполняется одно или несколько условий, приведенных ниже:

1) получены неудовлетворительные результаты микробиологического контроля окружающей среды (воздушной среды, поверхностей и рук персонала и др.) при проведении испытания на стерильность;

2) выявлены ошибки, допущенные в ходе испытания;

3) обнаружен рост микроорганизмов в отрицательном контроле (контроль стерильного растворителя/разбавителя или питательной среды);

4) питательная среда нестерильна и/или ее ростовые свойства неудовлетворительны;

5) выявлены ошибки в ходе процесса стерилизации материалов.

Если результаты испытания признаны недостоверными (в случае обнаружения ошибок в ходе анализа), тест повторяют на том же количестве образцов, что и первоначально, исключая препараты БЛП, повторное испытание которых проводят на удвоенном количестве образцов.

Если в результате повторного испытания не обнаруживают рост микроорганизмов, считают, что исследуемый образец стерилен. Если в результате повторного испытания обнаруживают рост микроорганизмов, считают, что исследуемый образец не соответствует требованиям нормативной документации по показателю "Стерильность".

Если в ходе расследования доказана правильность выполнения теста на стерильность, считают, что испытуемый образец не соответствует требованиям нормативной документации по показателю "Стерильность".

3. Питательные среды

Для испытания стерильности используют жидкие среды - тиогликолевую, соево-казеиновую или Сабуро. Тиогликолевую среду применяют для выявления аэробных и анаэробных бактерий. Жидкую соево-казеиновую среду - для выявления грибов и аэробных бактерий. Жидкую среду Сабуро используют для выявления грибов.

При испытании на стерильность БЛП не рекомендуется использовать жидкую среду Сабуро.

При испытании на стерильность БЛП, в том числе, содержащих ртутные консерванты, допустимо использование только тиогликолевой среды в качестве универсальной для выявления аэробных и анаэробных бактерий и грибов (при условии предварительного определения ее ростовых и нейтрализующих свойств с использованием тест-микроорганизмов в соответствии с [Таблицей 3](#)). Инкубацию посевов осуществляют при двух температурных режимах.

3.1. Приготовление питательных сред

Питательные среды готовят в лаборатории, используя сухие питательные среды промышленного производства или отдельные компоненты. Допускается применение сред, готовых к использованию, с сертификатом производителя. Приготовленные в лаборатории питательные среды проверяют на стерильность и определяют их ростовые свойства.

Питательные среды и жидкости для промывания фильтров стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

Тиогликолевая среда

- L-цистина	0,5 г
- Натрия хлорида	2,5 г
- Глюкозы моногидрата	5,5 г
- Агара микробиологического (влажность не более 15%)	0,75 г
- Дрожжевого экстракта (водорастворимого)	5,0 г
- Панкреатического гидролизата казеина	15,0 г
- Натрия тиогликолята	0,5 г
- или кислоты тиогликолевой	0,3 мл
- Раствора резазурина натрия (1 г/л), свежеприготовленного	1,0 мл
- Воды очищенной рН после стерилизации 7,1 +/-	1000,0 мл

0,2.

Добавляют в воду очищенную L-цистин, агар микробиологический, натрия хлорид, глюкозу, водорастворимый дрожжевой экстракт и панкреатический гидролизат казеина и нагревают до полного растворения. После этого вносят натрия тиогликолят или тиогликолевую кислоту и, если необходимо, доводят рН среды 1 М раствором натрия гидроксида до необходимого значения. Добавляют раствор резазурина, перемешивают, разливают в пробирки соответствующего объема и стерилизуют.

Жидкая соево-казеиновая среда

- Панкреатического гидролизата казеина 17,0 г
- Папаинового гидролизата соевой муки 3,0 г
- Натрия хлорида 5,0 г
- Калия фосфата двузамещенного 2,5 г
- Глюкозы 2,5 г
- Воды очищенной 1000,0 мл
рН после стерилизации 7,3 +/- 0,2.

Компоненты растворяют в воде (если необходимо - при нагревании). Охлаждают при комнатной температуре. Если требуется, добавляют 1 М раствор натрия гидроксида, чтобы после стерилизации значение рН среды было 7,3 +/- 0,2. Фильтруют для получения прозрачной среды, разливают в пробирки и стерилизуют.

Жидкая среда Сабуро

- Пептона ферментативного 10,0 г
- Глюкозы моногидрата 40,0 г
- Воды очищенной 1000,0 мл
рН после стерилизации 5,6 +/- 0,2.

Пептон и глюкозу добавляют в воду очищенную и полностью растворяют при слабом нагревании. Охлаждают до комнатной температуры и доводят рН до требуемого значения. Если необходимо, фильтруют, разливают в пробирки и стерилизуют.

Допускается, чтобы состав сухих и готовых к применению сред промышленного производства различался, при условии их соответствия требованиям по ростовым свойствам.

3.2. Стерильность питательных сред

После стерилизации не менее 5% емкостей от каждой партии питательной среды помещают в термостат и инкубируют в течение как минимум 14 сут. Контроль проводят до испытания ЛС или параллельно с посевом испытуемого образца на стерильность. Рост микроорганизмов должен

отсутствовать.

3.3. Определение ростовых свойств питательных сред

Ростовые свойства сред определяют для каждой серии питательной среды, выпущенной промышленностью и имеющей номер, и для каждой партии среды, изготовленной в лаборатории.

Каждый вид микроорганизма в количестве 10 - 100 КОЕ вносят в отдельную порцию испытуемой среды (в 2 пробирки). Инкубируют в соответствии с условиями, указанными в [Таблице 3](#). Если в течение необходимого времени инкубации в инокулированных средах визуально отмечается рост микроорганизмов, среду считают пригодной для использования.

3.3.1. Подготовка тест-штаммов микроорганизмов

Используют тест-штаммы бактерий и грибов из специализированных коллекций, которые должны быть типичными по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам.

Число пассажей рабочих культур не должно превышать пяти.

Перед испытанием культуры аэробных бактерий высевают на скошенный соево-казеиновый агар, среду N 1 или другую адекватную плотную питательную среду; культуры грибов *C. albicans* и *A. brasiliensis* - на скошенный агар Сабуро (или среду N 2); культуры анаэробов *Clostridium novyi* и *C. sporogenes* <*> - на среды для анаэробных микроорганизмов (например, жидкую тиогликолевую) и инкубируют при соответствующей температуре.

<*> Возможен высев культуры на среды для аэробов при условии инкубации в анаэроостате.

3.3.2. Приготовление инокулята

Выросшие культуры тест-штаммов бактерий (в том числе, *C. sporogenes*, выращенную в анаэробных условиях) и *C. albicans* смывают с поверхности скошенного агара стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Готовят взвесь каждого тест-штамма, соответствующую 10 ЕД по оптическому стандартному образцу мутности.

Концентрацию клеток *B. subtilis*, *B. cereus*, *C. albicans*, *A. brasiliensis* доводят до 1×10^7 КОЕ/мл; *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. sporogenes*, *A. faecalis* - до 1×10^9 КОЕ/мл.

Культуру *C. novyi*, выращенную на жидкой среде культивирования для анаэробных микроорганизмов (2 пересева), после центрифугирования 3000 об/мин в течение 20 мин разводят стерильной жидкостью следующего состава:

- натрия хлорид	8,5 г
- кислота тиогликолевая	0,3 мл
- вода очищенная	1000,0 мл
рН после стерилизации 7,2 +/- 0,2.	

Для смыва конидий *A. brasiliensis* используют стерильный 0,9% раствор натрия хлорида, содержащий 0,05% твина-80. Количество конидий в 1 мл смыва определяют с помощью камеры Горяева или посевом подходящего разведения на агар Сабуро или среду N 2.

Стандартизованные взвеси бактерий и грибов доводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида методом последовательных десятикратных разведений до концентрации 10 - 100 КОЕ/мл для посева в жидкие и полужидкие питательные среды для определения их ростовых свойств.

Для подтверждения полученной концентрации инокуляты бактерий, в том числе, *S. sporogenes* (при условии инкубации последнего в анаэробном состоянии), высевают на соево-казеиновый агар (среду N 1 или специализированную среду для клостридий соответственно) по 0,1 мл из взвеси с концентрацией 10³ КОЕ/мл, *S. pullorum* - на специальную среду для клостридий. Инокуляты грибов высевают на агар Сабуро (или среду N 2).

3.4. Определение нейтрализующих свойств тиогликолевой среды

При проведении испытаний БЛП, содержащих мертиолят (тиомерсал), для определения нейтрализующих свойств тиогликолевой среды используют тест-штамм *Alcaligenes faecalis* 415 (подготовка инокулята см. п. 3.3.2.) Предварительно перед посевом культуры в каждую пробирку в середину столбика с тиогликолевой средой вносят по 0,5 мл свежеприготовленного 0,01% раствора тиомерсала, разведенного стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.

Тиогликолевую среду признают пригодной по нейтрализующим свойствам, если не позднее 5 суток инкубации посевов при температуре 32,5 +/- 2,5 °C визуально обнаруживается рост тест-штамма *A. faecalis* 415.

3.5. Хранение питательных сред

Приготовленные в лаборатории среды хранят при температуре от 2 до 25 °C в защищенном от света месте в течение не более 1 мес или в течение иного срока, подтвержденного в ходе валидационных испытаний.

В случае, если при хранении тиогликолевой среды, содержащей резазурин, верхний слой среды (более 1/3 объема) окрасится в розовый цвет, среду можно регенерировать нагреванием на кипящей водяной бане в течение 10 - 15 мин до исчезновения розовой окраски с последующим быстрым охлаждением. Если окраска не исчезает после нагревания, среду считают непригодной к применению. Регенерацию среды можно проводить только один раз.

Питательные среды промышленного производства, готовые к использованию, хранят в плотно закупоренных емкостях при условии сохранения их стерильности и ростовых свойств в течение срока годности.

Сухие питательные среды промышленного производства хранят в соответствии с инструкцией по применению и уничтожают по истечении срока годности, указанного производителем.

201060002-2019

2.1.6.2. Пирогенность

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на испытание пирогенности инъекционных растворов и фармацевтических субстанций, из которых они изготавливаются. Испытание основано на измерении температуры тела у кроликов до и после инъекции.

СОДЕРЖАНИЕ ЖИВОТНЫХ И ПОДГОТОВКА ИХ К ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЯ

Каждого кролика содержат в отдельной клетке на полноценном пищевом рационе, ограждая от раздражающих воздействий (акустических, оптических и других). В помещениях, где находятся животные и проводятся испытания, поддерживают постоянную температуру около 20

°С. Температура в помещениях не должна различаться более, чем на 3 °С. Перед испытанием проводят осмотр животных и отбирают здоровых кроликов одного пола, не альбиносов, с массой тела от не менее 1,5 кг, которые не теряли в массе в течение предыдущей недели.

За 18 часов до испытания кроликов лишают корма без ограничения воды. Во время опыта животные не получают ни корма, ни воды. Кроликов, впервые предназначенных для опыта или не участвовавших в опыте более четырех недель, предварительно готовят к процедуре испытания, осуществляя все рабочие операции (осмотр, взвешивание, измерение температуры тела) за исключением инъекции.

Кролики, ранее бывшие в опыте, могут быть использованы повторно через трое суток, если введенное им лекарственное средство было апирогенным. При повышении температуры тела у животного на 0,6 °С и более, кролик может быть использован для дальнейших опытов не ранее, чем через две недели.

Если испытываемое лекарственное средство обладает антигенными свойствами, то порядок повторного использования животных для испытаний указывают в фармакопейной статье.

МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

Посуда для разведения, шприцы и иглы для инъекций должны быть стерильными и апирогенными, что обеспечивается нагреванием при температуре 250 °С в течение 30 минут или 200 °С в течение 60 минут.

Для разведения испытываемого образца лекарственного средства используют раствор натрия хлорида 0,9%, если в фармакопейной статье не указан другой растворитель. Все растворители должны быть стерильными и апирогенными.

Ректальную температуру у кроликов измеряют с точностью до 0,1 °С медицинским максимальным ртутным или электронным термометром с термочувствительным датчиком. Термометр или датчик вводят в прямую кишку кролика на глубину от 5 до 7,5 см в зависимости от массы тела животного.

ВВЕДЕНИЕ ИСПЫТУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Испытуемое лекарственное средство вводят в ушную вену кролика, если в фармакопейной статье не указан другой путь введения. Объем инъецируемого раствора испытываемого образца должен составлять не менее 0,2 мл и не более 10 мл на 1,0 кг массы тела животного. Перед введением раствор подогревают до температуры 37,0 +/- 2 °С. Весь объем лекарственного средства вводят за период времени не более 2 минут.

Тест-дозу испытываемого лекарственного средства, объем вводимого раствора и, если необходимо, скорость введения указывают в фармакопейной статье.

ПРОВЕДЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ

Испытание испытываемого лекарственного средства проводят на группе из трех кроликов с исходной температурой 38,5 - 39,5 °С.

Перед опытом, с интервалом не менее 30 минут, у каждого кролика дважды измеряют температуру тела. Различия в показаниях температуры у одного и того же животного не должны превышать 0,2 °С. В противном случае кролика исключают из испытания. За исходную температуру принимают величину последнего результата измерения.

Раствор испытываемого образца вводят животным сразу после второго измерения температуры.

Измерения температуры после внутривенного введения испытуемого образца проводят с интервалом не более 30 минут на протяжении трех часов. При других путях парентерального введения - на протяжении пяти часов.

УЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Испытание испытуемого лекарственного средства можно проводить поэтапно. На каждом этапе используют трех кроликов. Максимальное число этапов не должно превышать четырех.

По окончании каждого из этапов испытания определяют максимальное изменение температуры (Δt) тела каждого кролика по сравнению с исходным значением. Изменение температуры тела животного ниже исходной величины принимают за нулевое и не учитывают.

Для трех кроликов определяют сумму индивидуальных максимальных повышений температур ($\sum \Delta t$). Значения $\sum \Delta t$, полученные на разных этапах испытания, последовательно суммируют, а результаты сравнивают с уровнями, указанными в Таблице 2.1.6.2.-1.

Таблица 2.1.6.2.-1. - Оценка результатов испытания

Этап	Общее количество животных	Оценка результатов испытания ($\sum \Delta t$)				
		Лекарственное средство признают апиrogenным		Повторное испытание (перестановку) проводят		Лекарственное средство признают пирогенным, если $\sum \Delta t$
		если $\sum \Delta t$	при числе животных с повышением $\Delta t > 0,5$ °C не более	если $\sum \Delta t$	при числе животных с повышением $\Delta t > 0,5$ °C	
1	2	3	4	5	6	7
I	3	$\leq 1,2$	-	$> 1,2$	≥ 1	-
II	6	$\leq 2,8$	1	$> 2,8$, но $< 4,3$	> 1	$> 4,3$
III	9	$\leq 4,5$	2	$> 4,5$, но $< 6,0$	> 2	$> 6,0$
IV	12	$\leq 6,6$	3	-	-	$> 6,6$ <*>

<*> При индивидуальном повышении температуры свыше $0,5$ °C более, чем у трех кроликов из двенадцати, испытуемое лекарственное средство признают пирогенным.

После первого этапа испытания испытуемое лекарственное средство признают апиrogenным, если полученный результат меньше или равен $1,2$ °C (Таблица 1, колонка 3), а индивидуальное повышение температуры ни у одного из трех кроликов не превышает $0,5$ °C (колонка 4).

Если результат, полученный на первом этапе, превышает $1,2$ °C (колонка 5) или зарегистрировано индивидуальное повышение температуры более чем на $0,5$ °C хотя бы у одного

из трех кроликов (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.

После второго этапа испытания испытуемое лекарственное средство признают апиrogenным, если полученный результат меньше или равен 2,8 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С отмечено не более, чем у одного из шести кроликов (колонка 4).

Если результат, полученный на втором этапе испытания, больше 2,8 °С, но меньше 4,3 °С (колонка 5), или более, чем у одного животного зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.

После третьего этапа испытания испытуемое лекарственное средство признают апиrogenным, если полученный результат меньше или равен 4,5 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С отмечено не более, чем у двух из девяти кроликов (колонка 4).

Если результат, полученный на третьем этапе испытания, больше 4,5 °С, но меньше 6,0 °С (колонка 5), или зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С более, чем у двух животных (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.

После четвертого этапа испытания испытуемое лекарственное средство признают апиrogenным, если полученный результат меньше или равен 6,6 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С отмечено не более, чем у трех из двенадцати кроликов (колонка 4).

Испытуемое лекарственное средство признают пирогенным, если результат на втором или последующих этапах испытания выше, чем величины, указанные в колонке 7.

Испытуемое лекарственное средство признают пирогенным и в том случае, если в результате четырех этапов испытания зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С более, чем у трех кроликов из двенадцати.

201060003-2019

2.1.6.3. Аномальная токсичность

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод определения аномальной токсичности лекарственных средств.

ОСНОВНАЯ МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

Испытание проводят на 5 здоровых белых нелинейных мышах обоего пола массой 19 - 21 г, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных. Испытуемый образец растворяют или разводят (в случае необходимости) раствором натрия хлорида 0,9% для инъекций или водой для инъекций. Тест-доза должна содержаться в объеме 0,5 мл испытуемого раствора, который вводят в хвостовую вену животного со скоростью 0,1 мл в секунду. Тест-дозу указывают в частной фармакопейной статье. Период наблюдения за животными составляет 48 ч.

Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Испытуемый образец считают прошедшим испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одно из подопытных животных.

В случае гибели одного животного, эксперимент повторяют на 5 мышах массой 20,0 +/- 0,5 г. Если при повторном испытании не погибнет ни одна мышь, испытуемый образец считают прошедшим испытание.

Испытуемый образец не выдерживает испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения погибнет более, чем одно животное.

ИСПЫТАНИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Испытания проводят на двух видах животных: на 5 белых мышах массой 18 - 20 г и/или на двух морских свинках, массой тела 250 - 300 г. Массу животных определяют в день начала испытания. В испытания берут здоровых животных, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных.

ИСПЫТАНИЕ НА БЕЛЫХ МЫШАХ

Испытуемый образец вводят каждому из 5 животных внутрибрюшинно в одной максимальной разовой дозе для человека или животного, для которого предназначено лекарственное средство (но не более 1,0 мл), если в нормативной документации нет иных указаний. Лиофилизированный испытуемый образец восстанавливают прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке. Если испытуемый образец предназначен для внутривенного введения, то его аномальную токсичность определяют при внутривенном введении, при этом испытуемая доза не должна превышать 0,5 мл. Испытуемый образец, вводимый внутривенно, должен иметь температуру 36 +/- 1 °С.

Период наблюдения за животными составляет 7 сут. Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Испытуемый образец считают выдержавшим испытание, если в течение всего срока наблюдения:

- отсутствует гибель подопытных животных;

- ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации;

- отсутствует снижение массы тела животных по сравнению с исходной. Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Если более, чем одно животное погибнет, испытуемый образец считают не выдержавшим испытание. Если погибнет одно животное, проявятся признаки интоксикации или будет отмечено снижение массы тела, то испытание повторяют на удвоенном количестве животных. Испытуемый образец признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет, не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

ИСПЫТАНИЕ НА МОРСКИХ СВИНКАХ

Испытуемый образец вводят 2 животным подкожно в дозе, равной одной максимальной разовой дозе для человека или животного, для которого предназначено лекарственное средство, но не более 5 мл (если в нормативной документации нет иных указаний).

Лиофилизированный испытуемый образец восстанавливают прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке. Если испытуемый образец предназначен для внутривенного введения, то его аномальную токсичность определяют при внутрибрюшинном введении, при этом вводимая доза не должна превышать 5 мл.

Период наблюдения за животными составляет 7 сут, если в нормативном документе по качеству не указаны другие требования.

Испытуемый образец считают выдержавшим испытание, если в течение всего срока наблюдения:

- отсутствует гибель подопытных животных и ни у одного из них не были выявлены видимые признаки интоксикации;

- отсутствует снижение массы тела каждого животного в день окончания наблюдения по сравнению с исходной;

- ни у одного животного, получавшего испытуемый образец подкожно, не развился некроз или абсцесс в месте его введения (возможность развития других проявлений реакции в месте введения испытуемого образца указывают в нормативной документации).

Если в частной фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Испытуемый образец признается прошедшим испытание, если ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела.

Если оба животных погибнут, испытуемый образец признается не выдержавшим испытание.

Если в течение периода наблюдения регистрируют гибель одного животного, заболевание, уменьшение массы, развитие некроза или абсцесса в месте введения испытуемого образца хотя бы у одного животного, испытание должно быть повторено на удвоенном количестве животных того же вида. Повторное испытание считают удовлетворительным, если испытуемый образец отвечает вышеперечисленным требованиям.

Испытуемый образец признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет или не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

Если оба животных погибнут, лекарственное средство признается не выдержавшим испытание.

Если в течение периода наблюдения регистрируют гибель одного животного, заболевание, уменьшение массы, развитие некроза или абсцесса в месте введения испытуемого препарата хотя бы у одного животного, испытание должно быть повторено на удвоенном количестве животных того же вида. Повторное испытание считают удовлетворительным, если препарат отвечает вышеперечисленным требованиям.

Лекарственное средство признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет или не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

201060004-2019

2.1.6.4. Испытание на гистамин

Настоящая статья распространяется на определение содержания гистамина *in vitro* в лекарственных средствах для парентерального применения.

ПОДГОТОВКА ИЗОЛИРОВАННОГО ОРГАНА

В опыт берут морскую свинку-самца массой тела 200 - 350 г. За 24 ч до эксперимента

животное лишают пищи, но оставляют свободный доступ к воде. После эвтаназии у свинки вскрывают брюшную полость от лонного сочленения до грудины и находят слепую кишку. Место ее перехода в ободочную кишку является ориентиром при поиске подвздошной кишки, которая отходит от слепой за 1 - 2 см до этого участка.

Для того чтобы извлечь подвздошную кишку, тупым зажимом или пинцетом плотно захватывают ее основание и отрезают ножницами. Отсеченный конец кишки слегка приподнимают, а затем без натяжения и, не перехватывая ее, отсекают ткань брыжейки маленькими разрезами при помощи тупоконечных ножниц. Остатки брыжейки удалять не следует. Все манипуляции с подвздошной кишкой следует проводить осторожно, не растягивая ее. Для эксперимента пригоден дистальный участок подвздошной кишки, исключая 10 - 15 см, ближайшие к слепой кишке.

Подвздошную кишку нарезают на равные части (около 6 см каждая) и помещают в чашку Петри с гипокальциевым раствором Тироде ([примечание 1](#)). Этим раствором осторожно промывают полученные отрезки с помощью шприца или резиновой груши с пастеровской пипеткой с затупленным концом до полного удаления содержимого кишечника. Промытые отрезки подвздошной кишки помещают в чистый гипокальциевый раствор Тироде. Они могут быть использованы сразу или храниться в течение 24 ч при температуре от 2 °C до 4 °C ([примечание 2](#)).

Непосредственно перед экспериментом промытый отрезок кишки разрезают до длины, требуемой условиями эксперимента (10 мм при использовании электронного датчика или 20 мм при использовании механического рычага и кимографа).

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ СРАВНЕНИЯ И РАЗВЕДЕНИЙ ИСПЫТУЕМОГО ОБРАЗЦА

1. Растворы сравнения

В качестве растворов сравнения используют растворы гистамина дигидрохлорида ч. или ч.д.а. в трех концентрациях: раствор 1 ($1,30 \cdot 10^{-6}$ г/мл); раствор 2 ($2,5 \cdot 10^{-6}$ г/мл) и раствор 3 ($5,00 \cdot 10^{-6}$ г/мл), вызывающие 50, 75 и 100% сокращение кишки соответственно. В качестве растворителя используют 0,9% раствор натрия хлорида. Объем введения растворов сравнения составляет 1/100 от объема ванночки.

2. Разведение испытуемого образца

Испытанию подвергают неразведенный испытуемый образец, когда максимально допустимая нормативным документом по качеству концентрация гистамина в неразведенном препарате находится в диапазоне от $1,30 \cdot 10^{-6}$ г/мл до $2,50 \cdot 10^{-6}$ г/мл в пересчете на гистамина дигидрохлорид. Объем введения испытуемого образца должен составлять 1/100 от объема ванночки.

Если значение максимально допустимой концентрации гистамина в пересчете на гистамина дигидрохлорид в неразведенном испытуемом образце, меньше указанного диапазона или близко к его нижнему пределу, допустимо увеличение объема введения неразведенного испытуемого образца до 1/20 от объема ванночки.

Если максимально допустимая концентрация гистамина в пересчете на гистамина дигидрохлорид в неразведенном испытуемом образце находится выше указанного диапазона, испытуемый образец разводят 0,9% раствором натрия хлорида до предполагаемой концентрации гистамина дигидрохлорида $2,50 \cdot 10^{-6}$ г/мл (объем введения 1/100 от объема ванночки).

РЕГИСТРИРУЮЩАЯ СИСТЕМА

Для регистрации сокращений изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки в изотонических условиях в ответ на введение растворов сравнения и испытуемого образца используют регистрирующую систему, состоящую из термостатируемой ванночки с гипокальциевым раствором Тироде при температуре 34 - 36 °С, а также электронного датчика с регистрирующим устройством или механического рычага с кимографом. Ванночку аэрируют карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) или воздухом. Нагрузка обычно составляет 500 - 800 мг. В случае использования механического рычага для вычисления нагрузки следует применять правило равновесия:

сила x плечо силы = нагрузка x плечо нагрузки.

ПРОВЕДЕНИЕ ОПЫТА

Изолированный отрезок подвздошной кишки помещают в ванночку и прикрепляют к регистрирующей системе с помощью лигатуры по диагонали за противоположные концы: один - к крючку на дне ванночки, а другой - к датчику или рычагу. Прикладывают к отрезку нагрузку и оставляют его в покое на 30 мин. За это время необходимо не менее 3 раз сменить в ванночке гипокальциевый раствор Тироде.

1. Адаптация изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки к субмаксимальной дозе гистамина

В термостатируемую ванночку вводят раствор 3 в объеме, равном 1/100 от ее емкости. Через 30 с (время экспозиции) ванночку промывают тройным объемом гипокальциевого раствора Тироде. После первого отмывания проводят второе таким же объемом раствора. Не менее чем через 4 мин после первого введения снова повторяют цикл "введение - экспозиция - два отмывания". Эти циклы повторяют до тех пор, пока не получат не менее двух одинаковых пиков. Их высоту принимают за 100% ([примечание 3](#)). Временные интервалы между введениями испытуемого вещества и между двумя отмываниями должны быть постоянными.

2. Испытание испытуемого образца на гистамин

2.0. Предварительное испытание

После достижения постоянной величины ответа отрезка кишки на введение раствора 3 проводят испытание испытуемого образца на гистамин. Для этого с интервалом не менее 4 мин однократно в случайном порядке вводят растворы 1 и 3, и неразведенный испытуемый образец. Циклы "введение - экспозиция - два отмывания" такие же, как и при проведении адаптации органа к субмаксимальной дозе.

В случае, если пик, полученный в ответ на введение испытуемого образца, по высоте не меньше, чем пик раствора 1, проводят количественное определение содержания гистамина в испытуемом образце (см. [п. 2.1](#)). Если пик, полученный в ответ на введение испытуемого образца, меньше пика раствора 1 или вообще отсутствует, проводят контрольное испытание (см. [п. 2.2](#)).

2.1. Количественное испытание испытуемого образца на гистамин

В случайном порядке поочередно вводят растворы 1 и 3 (1/100 от объема ванночки), и разведенный или неразведенный испытуемый образец (тот же объем введения, что и при предварительном испытании) до получения не менее трех пиков в ответ на введение каждого раствора. Находят среднее значение ответа отрезка кишки на каждый раствор. С помощью регрессионного анализа вычисляют параметры линейной зависимости среднего ответа кишки на введение растворов сравнения от логарифма их концентрации. Затем, подставляя полученные значения этих параметров в уравнение регрессии, вычисляют концентрацию гистамина в том разведении испытуемого образца, которому соответствует средняя высота его пика, и исходя из

этого, рассчитывают содержание гистамина в неразведенном испытуемом образце.

Испытуемый образец считают прошедшим испытание, если найденное содержание гистамина не превышает максимально допустимое, указанное в нормативном документе по качеству (коэффициент пересчета гистамина дигидрохлорида на гистамин-основание равен 0,6038).

2.2. Контрольное испытание

Схема проведения контрольного испытания такая же, как и при количественном определении содержания гистамина в испытуемом образце, только вместо испытуемого образца используют раствор 2 (1/100 от объема ванночки). Если средняя высота его пика соответствует вводимой концентрации гистамина дигидрохлорида в данном растворе ($2,50 \cdot 10^{-6}$ г/мл), то результаты опыта следует признать достоверными.

Результаты опыта следует признать недостоверными в каждом из следующих случаев:

Если средняя высота пика раствора 2 не соответствует вводимой концентрации гистамина дигидрохлорида в данном растворе ($2,50 \cdot 10^{-6}$ г/мл).

Если при количественном определении содержания гистамина в испытуемом образце отсутствует воспроизводимость ответов отрезка кишки на введение испытуемого образца.

Если в процессе эксперимента наблюдается значительное снижение высоты пиков.

В каждом из этих 3 случаев следует провести испытание испытуемого образца на вещества депрессорного действия в соответствии с ОФС "Испытание на депрессорные вещества".

Примечания

1. Гипокальциевый раствор Тироде.

Состав:

- Натрия хлорид	80,00 г
- Натрия гидрокарбонат	10,00 г
- D-глюкоза	11,00 г
- Калия хлорид	2,00 г
- Кальция хлорид дигидрат	1,30 г
- Магния хлорид гексагидрат	2,10 г
- Натрия дигидрофосфат моногидрат	0,58 г
- Вода очищенная	до 10 л

Приготовление

В мерном цилиндре вместимостью 1 л растворяют в воде очищенной навески натрия хлорида, натрия гидрокарбоната и D-глюкозы в любом порядке. Доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и переливают содержимое цилиндра в 10-литровую стеклянную емкость с притертой пробкой или полиэтиленовый сосуд того же объема с

завинчивающейся крышкой.

Таким же образом, но по отдельности, каждую из оставшихся навесок растворяют в 1 л воды очищенной и по очереди переносят в тот же 10-литровый сосуд, строго придерживаясь следующего порядка:

- 1) калия хлорид
- 2) кальция хлорид
- 3) магния хлорид
- 4) натрия дигидрофосфат.

Затем доливают воду очищенную до отметки 10 л и вновь тщательно перемешивают.

Полученный раствор может храниться при температуре от 3 °С до 5 °С не более 24 ч. Помутнение недопустимо.

Помутневший раствор следует вылить, тщательно промыть сосуд в проточной воде и прополоскать водой очищенной. Поверхностно активные моющие средства применять нельзя.

В качестве дополнительной меры по предупреждению спонтанной активности изолированного органа, в состав раствора можно добавить атропина сульфат в концентрации 0,5 мг/л.

2. Сосуд, в котором находятся отрезки подвздошной кишки при хранении, плотно не закрывают, а затягивают двойным слоем марли, чтобы обеспечить доступ воздуха. Перед использованием в опыте отрезки следует подготовить. Для этого сосуд в течение 10 мин держат при комнатной температуре, а затем в течение 20 мин при температуре 34 - 36 °С в термостате. После нагревания из отрезка следует удалить слизь. Это достигается легкими поглаживающими движениями в продольном направлении.

3. Струя вводимого раствора должна быть направлена не прямо на изолированный отрезок кишки, а в сторону стенки ванночки, причем на направление струи не должно меняться. Скорость введения должна быть максимально высокой и постоянной.

Регистрацию сокращений проводят непрерывно (скорость ленты 2 мм/мин). В случае использования механического рычага и кимографа писчик во время отмывания можно отводить и прекращать запись.

201060005-2019

2.1.6.5. Испытание на депрессорные вещества

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на определение веществ депрессорного действия *in vivo* в инъекционных препаратах для внутрисосудистого введения и фармацевтических субстанциях, из которых их производят.

Испытание проводят на наркотизированных здоровых кошках любого пола массой не менее 2 кг. Самки не должны быть беременными или лактирующими. За 24 ч до испытания животное лишают корма, но оставляют свободный доступ к воде. Анестезию проводят с использованием любого средства для наркоза, позволяющего поддерживать стабильный уровень артериального давления, например смесь хлоралозы и уретана. У животного поддерживают температуру тела в физиологических пределах.

Кошку фиксируют в станке в положении на спине. Препарируют сонную артерию. В отпрепарированную сонную артерию, вставляют канюлю, заполненную раствором, предупреждающим свертывание крови. Например, 50 ЕД гепарина в 1 мл раствора хлорида натрия с концентрацией 9 г/л или раствора магния сульфата концентрацией 250 г/л. Канюлю присоединяют к системе, обеспечивающей постоянную регистрацию артериального давления. В бедренную вену вставляют вторую канюлю или иглу, наполненную одним из вышеперечисленных антикоагулянтов, через которую вводят раствор гистамина дигидрохлорида (раствор гистамина Р в варианте 1, раствор сравнения - в варианте 2) и лекарственное средство.

Для приготовления раствора гистамина Р или раствора сравнения используют гистамина дигидрохлорид в пересчете на гистамин-основание (коэффициент пересчета гистамина дигидрохлорида на гистамин основание равен 0,6038). Квалификация гистамина дигидрохлорида - ч. или ч.д.а.

Определение депрессорных веществ возможно одним из двух вариантов.

ВАРИАНТ 1

Перед проведением испытания готовят раствор испытуемого образца лекарственного средства, который растворяют или разводят в растворе натрия хлорида с концентрацией 9 г/л или в другом растворителе, указанном в частной статье, и взятом в количестве, достаточном для получения необходимой концентрации.

Для определения чувствительности кошки к гистамину готовят раствор гистамина Р с концентрацией 0,1 мкг/мл. Затем животному через равные промежутки времени вводят раствор гистамина Р в объеме 1,0 мл и 1,5 мл на кг массы тела.

Введение раствора гистамина Р в объеме 1 мл/кг повторяют не менее трех раз. Вторую и последующие инъекции данного раствора проводят не ранее, чем через одну минуту после того, как артериальное давление вернется к уровню, наблюдавшемуся непосредственно перед предыдущей инъекцией. Животное используют в испытании в случае, если при повторных введениях раствора гистамина Р в объеме 1 мл/кг регистрируют близкие значения снижения артериального давления, а при введении раствора гистамина Р в объеме 1,5 мл/кг - более выраженную реакцию.

Выполняют два цикла введения испытуемого образца и раствора гистамина Р. Каждый цикл включает введение раствора гистамина Р в объеме 1,0 мл на килограмм, двух последующих инъекций препарата и заканчивается введением раствора гистамина Р в объеме 1 мл/кг. Раствор лекарственного средства вводят в объеме и концентрации, указанной в частной статье. Завершают испытание введением 1,5 мл раствора гистамина Р/кг массы тела.

Результаты испытания признают недостоверными, если реакция артериального давления на введение раствора гистамина Р в дозе 1,5 мл/кг не превышает реакцию на гистамин в дозе 1,0 мл/кг. Лекарственное средство не выдерживает испытание, если:

- среднее значение реакции артериального давления на его введение превышает среднее значение реакции на введение раствора гистамина Р в дозе 1,0 мл/кг;

- введение испытуемого образца вызывает более сильную депрессорную реакцию, чем ответ на раствор гистамина Р в дозе 1,5 мл/кг.

Животное не следует использовать в дальнейшем в случае:

- если любая из испытуемых доз раствора гистамина Р (1,0 мл/кг), вызывает более выраженную депрессорную реакцию, чем завершающая доза раствора гистамина Р (1,5 мл/кг),

- если ответ на введение раствора гистамина Р в дозе 1,5 мл/кг, после испытуемого образца, меньше, чем средний ответ на инъекцию раствора гистамина Р в дозе 1,0 мл/кг.

ВАРИАНТ 2

Для приготовления растворов сравнения и лекарственных средств используют в основном, 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или воду для инъекций. Концентрация растворов сравнения в пересчете на гистамин-основание должна составлять 0,5 мкг/мл (раствор 1) и 1,0 мкг/мл (раствор 2).

Введение растворов на протяжении всего испытания проводят со скоростью 0,1 мл в секунду и интервалом между введениями не менее 5 мин.

В начале опыта проверяют чувствительность животного к гистамину. Для этого в вену последовательно вводят раствор 1 и раствор 2 в объеме 0,2 мл на 1 кг массы тела кошки. Животных, у которых при введении раствора 2 величина артериального давления снизится менее чем на 20 мм рт.ст., из опыта исключают. Раствор 1 вводят дважды, чтобы подтвердить стабильность реакции артериального давления кошки на гистамин.

Далее кошке однократно вводят раствор лекарственного средства, в объеме и концентрации, которые указаны в частной статье.

При анализе на одном животном двух и более испытуемых образцов перед каждой инъекцией лекарственного средства, необходимо проверять величину снижения артериального давления на введение раствора 1. В случае значительного уменьшения реакции артериального давления на введение раствора 1 по сравнению с величиной артериального давления, полученной после его введения в начале испытания, необходимо вновь проверить чувствительность животного к действию раствора 2. Если снижение артериального давления составляет не менее 20 мм рт.ст., продолжают проводить испытание в соответствии с указанными выше требованиями.

Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если в течение 60 с после его введения в исследуемой тест-дозе снижение артериального давления не превышает реакцию на введение раствора 1.

201060006-2019

2.1.6.6. Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств: общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов

1. ВВЕДЕНИЕ

Испытание микробиологической чистоты лекарственных средств (ЛС) проводят в асептических условиях при помощи приведенных ниже методов и питательных сред.

Испытания, описанные ниже, включают отбор испытуемых образцов для анализа, способы подготовки различных лекарственных форм, методы определения антимикробного действия ЛС и количественного определения жизнеспособных микроорганизмов.

Для инкубации посевов на питательных средах для бактерий стандартной температурой является (32,5 +/- 2,5) °С, для грибов - (22,5 +/- 2,5) °С.

2. РАБОТА С ТЕСТ-ШТАММАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Для проведения испытаний (определения антимикробного действия ЛС, качества питательных сред, биохимического тестирования выделенных микроорганизмов) необходимо

использовать тест-штаммы микроорганизмов (табл. 2.1.6.6.-1), депонированные в официальных коллекциях, например:

- Государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГКПМ), Россия;
- Российской коллекции патогенных грибов (РКПГ), Россия;
- Всероссийской коллекции микроорганизмов (ВКМ) РАН, Россия;
- Американской коллекции типовых культур (АТСС), США;
- Национальной коллекции типовых культур (NCTC), Великобритания;
- Коллекции культур института Пастера (СIP), Франция;
- Коллекции культур института гигиены и эпидемиологии (ИHE), Чехия.

Кроме перечисленных в табл. 2.1.6.6.-1 тест-штаммов микроорганизмов, возможно использование и других культур, типичных по морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам.

(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Таблица 2.1.6.6.-1. - Тест-штаммы микроорганизмов, используемых в испытаниях

Название микроорганизма	Номер штамма
<i>Bacillus subtilis</i>	ГКПМ 010011, АТСС 6633, NCTC 10400, DSM 347, СIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134
<i>Bacillus cereus</i>	ГКПМ 010014, АТСС 10702, NCTC 8035, DSM 487
<i>Escherichia coli</i>	ГКПМ 240533, АТСС 25922, АТСС 8739, NCTC 12923, NCTC 12241, DSM1103, NCIMB 8545, СIP 53.126, NBRC 3972
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>abony</i> (прежнее название <i>Salmonella abony</i>)	ГКПМ 100329, АТСС 14028, ИHE* 103/39, NCTC 6017, СIP 80.39, NBRC 100797
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГКПМ 190155, АТСС 9027, NCTC 12924, NCIMB 8626, СIP 82.118, NBRC 13275, ГИСК 453
<i>Staphylococcus aureus</i>	ГКПМ 201108, АТСС 6538, СIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518, NBRC 13276, АТСС 6538 P (FDA209-P)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ГКПМ 202001, АТСС 14990, ГКПМ 202004, АТСС 12228
<i>Candida albicans</i>	ГКПМ 303903, ГКПМ 303901, РКПГУ401/NCTC 885-653, NCPF 3179, АТСС10231, IP 48.72, NBRC 1594
<i>Aspergillus brasiliensis</i> (прежнее название <i>Aspergillus niger</i>)	ВКМ F-1119, АТСС 9642, АТСС 16404, NCPF2275, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455, РКПГF106

Набор тест-микроорганизмов может быть уменьшен или увеличен в случае необходимости.

Тест-микроорганизмы в лиофилизированном виде в ампулах, в пробирках на полужидком агаре хранят при температуре от 2 до 8 °С. Культуры микроорганизмов на дисках хранят при температуре не выше минус 20 °С.

Допускается не более 5 пассажей от исходной культуры.

2-1. АКТИВАЦИЯ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ТЕСТ-ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Тест-штаммы микроорганизмов лиофилизированные, в ампулах, получают из официальных коллекций с сертификатом соответствия (паспортом штамма).

Ампулы вскрывают в асептических условиях в соответствии с инструкцией производителя.

Для восстановления жизнеспособности культуры необходимо не менее 2 пересевов на питательной среде, соответствующей биологическим свойствам штамма, при инкубации в оптимальных для данного штамма температурных условиях. Для получения изолированных колоний тест-штамма проводят посев на соответствующую плотную питательную среду.

После окончания инкубации культуры изучают морфологию выросших колоний, микроскопируют мазки, окрашенные по Граму, изучают биохимические свойства с использованием тест-систем, разрешенных к использованию. Тест-штамм микроорганизма должен обладать типичными морфологическими, тинкториальными, биохимическими свойствами в соответствии с представленными сертификатами коллекции.

После подтверждения свойств тест-штамма культуру пересевают на соответствующую питательную среду (первый пассаж) и инкубируют в стандартных условиях.

Для получения конидий *A. brasiliensis* культуру выращивают на агаре Сабуро с глюкозой (или среде N 2) в течение 5 - 7 сут в стандартных условиях.

2-2. АКТИВАЦИЯ ТЕСТ-ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ХРАНЯЩИХСЯ НА ДИСКАХ

Диск помещают в жидкую питательную среду, соответствующую потребностям данного микроорганизма. После инкубации в соответствующих условиях совершают те же операции и в той же последовательности, как при активации лиофилизированной культуры.

2-3. ХРАНЕНИЕ ТЕСТ-ШТАММОВ В ГЛУБОКОЙ ЗАМОРОЗКЕ

Хранение тест-штаммов микроорганизмов в условиях глубокой заморозки осуществляется при температуре минус (70 +/- 5) °C (криосистема). Криосистема состоит из набора плотно закрытых пробирок, содержащих керамические бусы, погруженных в специфическую криожидкость, и свинцового криоблока с ячейками. Работу с тест-штаммами проводят в полном соответствии с рекомендациями производителя криосистемы.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

Во избежание неправильной оценки полученных результатов перед испытанием на микробиологическую чистоту необходимо определить возможность проявления лекарственным средством антимикробного действия в отношении определенных видов микроорганизмов.

В основе метода определения антимикробного действия лежит сравнение интенсивности роста тест-штаммов микроорганизмов в присутствии и без испытуемого образца.

3-1. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНОКУЛЯТА

В зависимости от выбранного метода определения антимикробного действия инокулят готовят одним из приведенных ниже способов:

24-часовые бульонные культуры бактерий, выращенные на соево-казеиновом бульоне (среде N 8), и 24 - 48-часовую культуру *S. albicans*, выращенную на жидкой среде Сабуро (соево-

казеиновом бульоне или среде N 8), разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида 1:1000 (*B. cereus*, *C. albicans*) и 1:100000 (*E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*) до концентрации около 10^4 КОЕ/мл.

24-часовые культуры бактерий, выращенные на скошенном соево-казеиновом агаре (среде N 1), и 24 - 48-часовую культуру *C. albicans*, выращенную на скошенном агаре Сабуро (среде N 2), смывают стерильным 0,9% раствором натрия хлорида, стандартизуют и делают ряд последовательных разведений до получения суспензии с определенной концентрацией.

Приготовленные культуры используют в течение 2 часов или в течение 24 часов при хранении при температуре 2 - 8 °С.

Взвесь спор *B. subtilis* также разводят до требуемой концентрации в зависимости от метода.

Культуру *A. brasiliensis* со скошенного агара Сабуро (среды N 2) смывают 0,9% раствором натрия хлорида с 0,05% раствором полисорбата-80. Определяют количество конидий в 1 мл смыва, используя камеру Горяева или чашечный агаровый метод, и разводят до требуемой концентрации.

Допускается использование готовых к применению коммерческих систем, представляющих собой субстраты, содержащие определенное количество микробных клеток.

3-2. ПОДГОТОВКА ИСПЫТУЕМОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

К испытуемому образцу добавляют подходящий разбавитель для получения разведения 1:10. В качестве разбавителя используют, как правило, фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном (рН 7,0), соево-казеиновый бульон, нейтрализующую жидкость или буферный раствор, содержащий не более 5% полисорбата-80. Из разведения 1:10 готовят последовательные разведения 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000 и т.д.

3-3. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

Определение антимикробного действия ЛС проводят одним из описанных ниже методов.

3-3-1. Определение антимикробного действия в условиях испытания микробиологической чистоты

Каждое разведение испытуемого образца в количестве 1 мл вносят в 6 чашек Петри диаметром 90 мм, в две из которых прибавляют по 0,2 мл взвеси бульонной культуры *B. cereus* (или спор *B. subtilis*), в две другие - по 0,2 мл рабочей взвеси бульонной культуры *C. albicans*, в две последние - 0,2 мл взвеси конидий *A. brasiliensis*. Чашки с бактериями заливают 10 - 15 мл расплавленного и охлажденного до (42,5 +/- 2,5) °С соево-казеинового агара (среды N 1), чашки с культурами грибов - тем же количеством агара Сабуро (среды N 2).

По 1,0 мл каждого разведения испытуемого образца вносят в пробирки с 10 мл жидких сред - бульона Мосселя и соево-казеинового бульона (или аналогичных - среда N 3 и среда N 8). Затем по 1 мл взвеси тест-штаммов, выращенных на жидкой питательной среде, *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* (каждый штамм отдельно) вносят в пробирку со средой, соответствующей потребностям микроорганизма.

В контрольные чашки и пробирки вместо разведений испытуемого образца вносят такое же количество растворителя.

Посевы инкубируют в стандартных условиях в течение 48 ч для бактерий и 5 суток - для грибов.

3-3-2. Метод репликаций

Метод репликаций рекомендуется использовать для определения антимикробного действия водонерастворимых (суспензии, эмульсии и др.) или окрашенных лекарственных средств.

В стерильные чашки Петри вносят по 1 мл каждого разведения испытуемого образца. В контрольные чашки вносят по 1 мл разбавителя, используемого для получения разведений. В чашки Петри, как в эксперименте, так и в контроле, добавляют по 10 - 15 мл расплавленного и охлажденного до температуры (42,5 +/- 2,5) °С соево-казеинового агара (среды N 1), в другие - такое же количество агара Сабуро (среды N 2) и тщательно перемешивают. После застывания агара чашки подсушивают в термостате или ламинарном шкафу для удаления конденсата с поверхности среды, на которую затем бактериологической петлей, пипеткой или репликатором наносят рабочую взвесь каждого тест-штамма бактерий и грибов, приготовленных из бульонной культуры, в виде бляшек. Посевы на средах инкубируют в стандартных условиях в течение 48 ч для бактерий и 5 сут - для грибов.

3-3-3. Количественный метод

К испытуемому образцу, приготовленному как описано выше, а также к контрольному раствору (разбавитель, используемый для получения разведений) добавляют рабочие взвеси каждого тест-штамма микроорганизма так, чтобы концентрация клеток в конечном растворе составляла не более 100 КОЕ. Объем инокулята не должен превышать 1% от объема разведения образца.

Для оценки пригодности методов определения общего количества аэробных микроорганизмов используют *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans*, *A. brasiliensis*, общего количества дрожжевых и плесневых грибов - *C. albicans*, *A. brasiliensis*. Для оценки методик определения отдельных видов патогенных бактерий и грибов используют тест-штаммы, соответствующие их назначению.

В стерильные чашки Петри вносят по 1 мл каждой пробы испытуемого образца или контрольного раствора. Добавляют по 10 - 15 мл расплавленного и охлажденного до температуры (42,5 +/- 2,5) °С соево-казеинового агара (среды N 1), в другие - такое же количество агара Сабуро (среды N 2) и тщательно перемешивают.

Посевы инкубируют в стандартных условиях не более 5 сут., после чего сравнивают количественные результаты, полученные для испытуемого образца и контрольного раствора.

При оценке применимости методики определения отдельных видов микроорганизмов, воспроизводят соответствующую методику с использованием испытуемого образца и контрольного раствора.

3-4. УЧЕТ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

При использовании методов [3-3-1](#) и [3-3-2](#) после окончания времени инкубации просматривают посевы и отмечают появление типичного роста тест-микроорганизмов в контрольных чашках и пробирках (без испытуемого образца) и испытуемых (с различными разведениями испытуемого образца). В случаях, затрудняющих учет результатов (помутнение или изменение окраски жидкой среды в результате взаимодействия ЛС с питательной средой), делают пересевы на агаризованные среды.

При наличии роста *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* на питательных средах делают вывод об отсутствии антимикробного действия испытуемого образца.

Наличие в испытуемых чашках и пробирках роста тест-микроорганизмов, аналогичного контрольным, обозначают знаком "+", отсутствие роста - знаком "-". Если на средах с испытуемым образцом наблюдают уменьшение количества колоний на чашках или отсутствие роста тест-микроорганизмов, делают заключение о наличии у него антимикробного действия. Первое из последовательных разведений испытуемого образца, в котором отсутствует антимикробное действие, используют для посева на соответствующую питательную среду.

При учете результатов, полученных методом 3-3-3, сравнивают количество колоний на чашках с испытуемым образцом и контрольным раствором. Различие средних значений более чем в два раза свидетельствует о наличии антимикробного действия испытуемого образца в использованном разведении.

Результаты определения отдельных видов микроорганизмов в испытуемом образце должны соответствовать результатам, полученным для контрольного раствора.

3-5. СПОСОБЫ УСТРАНЕНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для устранения антимикробного действия ЛС рекомендованы следующие методы:

- увеличение разведения испытуемого образца за счет большего объема разбавителя или питательной среды в пределах норм допустимой микробной загрязненности (в качестве разбавителя вместо стандартного фосфатного буферного раствора используют нейтрализующую жидкость (п. 9) лабораторного или промышленного изготовления);

- применение специфических инактиваторов (например, использование β -лактамазы для некоторых β -лактамных антибиотиков и пара-аминобензойной кислоты (ПАБК) - для сульфаниламидных препаратов), нейтрализующих антимикробное действие образца, но не угнетающих рост микроорганизмов, контаминирующих ЛС;

- использование неспецифических инактиваторов для образцов с консервантами. После проведения валидации в буферный раствор и (или) в питательные среды могут быть добавлены полисорбат-80, соевый или яичный лецитин и др.;

- для образцов, растворимых в воде или в изопропилмиристе (ИПМ), применяется метод мембранной фильтрации с последующим промыванием фильтров.

3-5-1. Инактивация некоторых антибиотиков. Для инактивации пенициллинов и цефалоспоринов, независимо от их лекарственной формы, в буферный раствор, используемый для растворения, суспендирования или эмульгирования образца, а также в питательные среды перед их использованием асептически вносят стерильный раствор β -лактамазы в количестве, указанном в нормативных документах по качеству.

3-5-2. Инактивация сульфаниламидных препаратов. Для инактивации сульфаниламидных препаратов, независимо от их лекарственной формы, в буферный раствор, используемый для растворения, суспендирования или эмульгирования образца, а также в питательные среды, если необходимо, до стерилизации вносят ПАБК из расчета 0,05 г/л среды в случае, если антимикробное действие не удастся устранить путем разведения.

3-5-3. Инактивация консервантов, входящих в состав ЛС. Для инактивации консервантов, входящих в состав ряда лекарственных препаратов, в буферный раствор, в котором эмульгируют испытуемый образец, а также в питательные среды до стерилизации вносят следующие неспецифические инактиваторы: 3% полисорбата-80 или 0,3% лецитина (яичного или соевого) от объема среды. В случае, если в препарате имеется более 2 консервантов различной химической структуры, в среду вносят 3% полисорбата-80, 0,3% лецитина, 0,1% L-гистидина и 0,5% натрия

серноватистокислого одновременно. Инактиваторы антимикробного действия лекарственных средств указаны в табл. 2.1.6.6.-2.

Таблица 2.1.6.6.-2. - Инактиваторы антимикробного действия ЛС

Химические соединения	Инактивирующие вещества или метод
Глутаровый альдегид, ртутьсодержащие соединения	гидросульфит натрия (бисульфит натрия)
Фенолы, спирты, альдегиды, сорбаты	разведение
Альдегиды	глицин
Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), бисбигуаниды, пара-гидроксibenзоаты (парабены)	лецитин
ЧАС, йодсодержащие соединения, парабены	полисорбат, полисорбат-80
Ртутьсодержащие соединения	тиогликолят
Ртутьсодержащие соединения, галогены, альдегиды	тиосульфат
Соли этилендиаминтетраацетата (ЭДТА)	ионы Mg(II) или Ca(II)

Если при анализе качества ЛС нельзя использовать метод мембранной фильтрации, а все вышеперечисленные способы устранения его антимикробного действия в отношении конкретного тест-штамма микроорганизма неэффективны, этот вид испытания проводят в максимально допустимом разведении образца.

4. ОТБОР ОБРАЗЦОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

От каждой исследуемой серии ЛС для проведения испытания отбирают необходимое количество испытуемых образцов в соответствии с категорией препарата из достаточного числа разных упаковок (не менее 3 - 10).

Для аэрозолей на основе жидких или твердых веществ отбирают 10 контейнеров, для трансдермальных пластырей - 10 пластырей.

В некоторых случаях (при высокой стоимости препарата и/или малом объеме серии) испытуемый образец может быть уменьшен в отдельных случаях до 2 - 3 г (мл). Уменьшение количества испытуемого образца с указанием метода испытания должно быть обосновано и утверждено в нормативном документе по качеству в установленном порядке.

4-1. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- 10,0 г испытуемого образца - для определения общего числа аэробных микроорганизмов, общего числа дрожжевых и плесневых грибов в 1 г препарата, для испытания на отсутствие *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*, *Candida albicans* в 1 г препарата.

- 25,0 г или 10,0 г испытуемого образца - для испытания на отсутствие бактерий рода *Salmonella*;

- 10,0 г испытуемого образца - для количественного определения энтеробактерий,

устойчивых к желчи.

4-1-1. Таблетки, драже, гранулы, порошки и др.

10,0 г испытуемого образца измельчают (в случае необходимости) и переносят в 90 мл буферного раствора. Далее проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

4-1-2. Капсулы

10,0 г испытуемого образца переносят в 90 мл буферного раствора, содержащего не более 5% полисорбата-80 (при необходимости) и нагретого до температуры не выше 40 °С. После суспендирования капсул в буферном растворе проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

4-2. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- 10,0 г испытуемого образца - для определения общего числа аэробных микроорганизмов, общего числа дрожжевых и плесневых грибов в 1 г препарата, для теста на отсутствие *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* в 1 г препарата, *Candida albicans* в 1 г препарата.

- 10,0 г испытуемого образца - для количественного определения или теста на отсутствие в 1 г препарата энтеробактерий, устойчивых к желчи.

4-2-1. Мази, линименты, кремы, суппозитории, легко смешиваемые с водой. 10,0 г испытуемого образца помещают в стерильную колбу, содержащую 90 мл буферного раствора. При необходимости добавляют стерильные стеклянные бусы диаметром 5 - 6 мм и ПАВ, например, 1 г/л полисорбата-80. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

4-2-2. Мази, линименты, кремы, суппозитории, трудно смешиваемые с водой. 10,0 г испытуемого образца смешивают с минимально необходимым количеством стерильного ПАВ, например, полисорбата-80. Смесь нагревают на водяной бане или в термостате до температуры не выше 40 °С (в исключительных случаях - до температуры 45 °С) и осторожно перемешивают. Добавляют предварительно нагретый до соответствующей температуры стерильный фосфатный буферный раствор со стеклянными бусами в таком количестве, чтобы общий объем стерильного ПАВ и стерильного фосфатного буферного раствора (без учета бус) составлял 90 мл. Смесь осторожно перемешивают для получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов. Возможно использование других технических средств, методик гомогенизации с соблюдением правил асептики и режимов термостатирования.

4-3. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- 10,0 мл испытуемого образца исследуют для определения общего числа микроорганизмов, общего числа дрожжевых и плесневых грибов в 1 мл препарата, для теста на отсутствие *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Candida albicans* в 1 мл препарата;

- 25,0 мл или 10,0 мл испытуемого образца - для испытания на отсутствие бактерий рода *Salmonella*;

- 10,0 мл испытуемого образца - для количественного определения или теста на отсутствие в 1 мл препарата энтеробактерий, устойчивых к желчи.

4-3-1. Растворы, суспензии, сиропы, микстуры. Переносят 10,0 мл испытуемого образца в 90 мл буферного раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов.

4-3-2. Растворы в маслах, эмульсии. Помещают 10,0 мл испытуемого образца в стерильную колбу, содержащую 90 мл буферного раствора с полисорбатом-80 в количестве не более 5% и стеклянные бусы. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

4-4. АЭРОЗОЛИ

4-4-1. Аэрозоли на основе спиртов и твердых веществ. Переносят 3,0 г испытуемого образца (после испарения пропеллента) в 30 мл буферного раствора, перемешивают и проводят количественное и качественное определение микроорганизмов. Не менее 1,0 г испытуемого образца, применяемого респираторно, используют для испытания на отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи.

4-4-2. Аэрозоли на основе масел. Переносят 3,0 г испытуемого образца (после испарения пропеллента) в стерильную емкость с 30 мл буферного раствора с полисорбатом-80 в количестве не более 5% и стерильные стеклянные бусы. Смесь нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С и энергично встряхивают до получения гомогенной эмульсии, которую используют для количественного и качественного определения микроорганизмов.

Не менее 1,0 г испытуемого образца, применяемого респираторно, используют для испытания на отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи.

4-5. ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ПЛАСТЫРИ

При отборе трансдермальных пластырей используют испытуемый образец, состоящий из 10 единиц. С каждого из 10 пластырей снимают защитную пленку, пользуясь стерильными инструментами. При необходимости пластыри разрезают стерильными ножницами на более мелкие фрагменты, которые переносят в колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 500 мл стерильного буферного раствора и стеклянные бусы (условное разведение 1:50). Колбу нагревают на водяной бане до температуры не выше 40 °С, энергично встряхивают в течение 30 мин.

Используют по 50 мл (или другой объем, соответствующий одному пластырю) полученного смыва для количественного определения микроорганизмов методом мембранной фильтрации и испытания на отсутствие *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Если известно, что пластырь обладает антимикробным действием, в разбавитель добавляют подходящий инактиватор (полисорбат-80 и/или лецитин).

Если смыв с трансдермальных пластырей нельзя использовать для определения методом мембранной фильтрации, применяют метод прямого посева на питательные среды, используя разведение 1:50.

5. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЭРОБНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

В зависимости от природы ЛС и его физико-химических свойств используют один из вариантов чашечного агарового метода (глубинный, двухслойный, поверхностный, модифицированный глубинный), метод мембранной фильтрации или пробирочный метод наиболее вероятных чисел.

5-1. ЧАШЕЧНЫЕ АГАРОВЫЕ МЕТОДЫ

Для культивирования микроорганизмов используют агаризованные питательные среды: соево-казеиновый агар или среду N 1 сухую для контроля микробной загрязненности - для выращивания бактерий, агар Сабуро с глюкозой или среду N 2 сухую для контроля микробной загрязненности - для выращивания дрожжевых и плесневых грибов.

Для каждого разведения испытуемого образца используют не менее 2 чашек Петри с определенной средой.

5-1-1. Глубинный метод. В стерильную чашку Петри диаметром 90 мм вносят 1 мл разведения испытуемого образца, приготовленного для анализа. Добавляют 15 - 20 мл расплавленной и охлажденной до температуры $(42,5 \pm 2,5)$ °С стерильной агаризованной питательной среды и быстро перемешивают вращательными движениями. При большем диаметре чашек Петри количество среды соответственно увеличивают до 20 - 25 мл. После застывания агара чашки переворачивают и инкубируют посева.

5-1-2. Двухслойный метод. Расплавленную агаризованную стерильную питательную среду вносят в количестве 15 - 20 мл в стерильную чашку Петри диаметром 90 мм и оставляют до застывания. При большем диаметре чашки Петри количество среды соответственно увеличивают. Поверхность агара в чашке подсушивают.

В пробирку с 4 мл соответствующей расплавленной и охлажденной до температуры $(42,5 \pm 2,5)$ °С питательной среды вносят 1 мл разведения испытуемого образца, приготовленного для анализа, быстро перемешивают содержимое пробирки. Затем содержимое пробирки выливают на поверхность застывшего и подсушенного агара в чашке Петри, равномерно распределяя верхний слой среды вращательными движениями. После застывания чашку переворачивают и помещают в термостат для инкубации.

5-1-3. Поверхностный метод. Расплавленные и охлажденные до температуры $(42,5 \pm 2,5)$ °С стерильные питательные среды вносят в количестве 15 - 20 мл в каждую стерильную чашку Петри диаметром 90 мм и оставляют до застывания. При большем диаметре чашек Петри количество среды соответственно увеличивают. Поверхность агара в чашках подсушивают в термостате или ламинарном шкафу.

Разведение испытуемого образца, приготовленного для анализа, наносят стерильной пипеткой на агар в количестве 0,1 мл и равномерно распределяют шпателем по поверхности среды.

Чашки переворачивают и помещают в термостат для инкубации.

5-1-4. Модифицированный глубинный метод. Разведение испытуемого образца, приготовленного для анализа, в количестве 1,0 мл вносят в стерильную чашку Петри диаметром 90 мм. Добавляют 7 - 10 мл расплавленной и охлажденной до температуры $(42,5 \pm 2,5)$ °С питательной среды и быстро перемешивают вращательными движениями. После застывания агара чашки переворачивают и инкубируют.

5-1-5. Учет и интерпретация результатов, полученных чашечными агаровыми методами. Результат фиксируют через 5 сут.

Для получения достоверных результатов отбирают чашки, в которых число колоний бактерий не превышает 250, а колоний грибов - 50. Если при учете результатов 2 последующих разведений число колоний на чашках находится в указанных выше пределах, рассчитывают результаты из меньшего разведения.

Если в среднем на чашках выросло более 250 колоний бактерий или более 50 колоний грибов, делают ряд дальнейших последовательных разведений испытуемого образца, выбирая

приемлемое для посева значение.

Если на соево-казеиновом агаре (среде N 1) дополнительно обнаружены колонии грибов, то их суммируют с числом бактерий и определяют общее число аэробных микроорганизмов, которое установлено для каждой категории ЛС.

Если на среде Сабуро (среда N 2) дополнительно обнаружены колонии бактерий, то их суммируют с числом грибов и определяют общее число дрожжевых и плесневых грибов, которое установлено для каждой категории ЛС.

Если на питательной среде отсутствует рост микроорганизмов, результаты отмечают в протоколе испытания следующим образом: при посеве испытуемого образца в разведении 1:10 - "В 1 г (или в 1 мл) лекарственного средства содержится менее 10 микроорганизмов (или грибов)"; при посеве испытуемого образца в разведении 1:100 - "В 1 г (или в 1 мл) лекарственного средства содержится менее 100 микроорганизмов (или грибов)" и т.д.

Количество микроорганизмов (N) в 1 г или в 1 мл рассчитывают по формуле:

$$N = \frac{\sum c}{v \cdot n} \cdot d,$$

где: c - количество колоний на всех чашках Петри;

n - число чашек Петри;

d - коэффициент разведения испытуемого образца;

v - объем образца, высеваемый на чашку (мл).

Пример. При посеве 1,0 мл испытуемого образца из разведения 10^{-2} на 2 чашках выросло 168 и 215 колоний:

$$N = \frac{168 + 215}{2} \cdot 1 \cdot 10^2 = 191,50 \cdot 10^2 = 1,9 \cdot 10^4.$$

Полученный результат округляют до 2 значащих цифр - 19000 и записывают как $1,9 \cdot 10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ).

Варианты чашечного агарового метода (глубинный, двухслойный и глубинный модифицированный) можно использовать при испытании различных лекарственных форм, независимо от уровня микробной загрязненности. Поверхностный агаровый метод предпочтительнее использовать при испытании ЛС с высоким уровнем микробной контаминации. Для сокращения сроков получения результатов количественного определения бактерий и грибов, колонии которых склонны к сливному росту, используют модифицированный агаровый метод посева.

5-2. МЕТОД МЕМБРАННОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Метод мембранной фильтрации используют для количественного и качественного определения микроорганизмов в ЛС, обладающих или не обладающих антимикробным действием, в частности для растворов и водорастворимых ЛС, а также для жиросодержащих препаратов, растворимых в изопропилмиристате (ИПМ).

5-2-1. Условия проведения испытания. Установка для мембранной фильтрации должна

иметь конструкцию, из которой легко извлекается фильтр, с последующим его переносом на питательные среды. Используют мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы, что необходимо подтвердить валидацией. Материал мембраны следует выбирать таким образом, чтобы компоненты исследуемого препарата не влияли на эффективность его работы. Фильтры из нитрата целлюлозы используют для водных, масляных и разбавленных спиртовых растворов (менее 30%), из ацетата целлюлозы - для спиртовых растворов (более 30%), кислот, щелочей. Мембранную фильтрацию проводят в асептических условиях с помощью вакуума.

5-2-2. Выполнение испытания. Испытуемый образец, как правило, растворяют в буферном растворе в соотношении 1:10. В воронку фильтровальной установки вносят сначала промывную жидкость (примерно 5 мл) для смачивания фильтра. Добавляют количество раствора препарата, соответствующее 1 г испытуемого образца, и немедленно фильтруют. В случае наличия антимикробного действия испытуемого образца для отмывания мембраны используют 0,9% раствор натрия хлорида или описанные ниже жидкости (N 1, N 2, N 3), для чего через фильтр пропускают не менее 3 порций по 100 мл подходящей стерильной промывной жидкости. При необходимости к промывной жидкости могут быть добавлены поверхностно-активные вещества (например, полисорбат-80) или инактиваторы антимикробного действия. Через 1 мембрану можно пропускать не более 500 мл промывной жидкости.

Допускается использование для отмывания мембран менее 3 порций промывной жидкости при условии валидации метода.

Для того чтобы определить, полностью ли отмыты мембраны от фильтруемого испытуемого образца, обладающего антимикробным действием, после фильтрации раствора в последнюю порцию промывной жидкости вносят по 1 мл взвеси тест-штаммов микроорганизмов (для каждого в отдельности), соответствующих типу проводимого испытания. Концентрация клеток вносимой взвеси тест-штамма не должна превышать 100 КОЕ в 1 мл.

Рост тест-штаммов на фильтрах подтверждает отсутствие антимикробного действия. В случае, если антимикробное действие сохраняется, используют специфические или неспецифические инактиваторы или увеличивают объем промывной жидкости.

Смыв с трансдермальных пластырей пропускают через мембранные фильтры по 50 мл (соответствует 1 пластырю) через каждую мембрану.

По окончании процесса фильтрации мембраны переносят на соответствующие питательные среды, разлитые в чашки Петри или флаконы с жидкими питательными средами. Чашки с фильтрами переворачивают. Посевы на чашках и во флаконах инкубируют в стандартных условиях.

5-2-3. Учет и интерпретация результатов. Предварительный просмотр посевов производят через 24 - 72 ч и фиксируют окончательный результат через 5 - 7 сут.

Отбирают чашки, в которых число колоний бактерий на фильтрах не превышает 100, а грибов - 50, и рассчитывают число микроорганизмов на 1,0 г (1,0 мл) испытуемого образца или на 1 пластырь. Если на фильтре большее количество микроорганизмов, то делают ряд последовательных разведений испытуемого образца и выбирают подходящее.

Учет результатов на жидких питательных средах проводят в соответствии с [ОФС 2.1.6.6](#)

5-2-4. Жидкости для промывания фильтров. Для промывания фильтров можно использовать любую стерильную жидкость, не подавляющую рост микроорганизмов:

- 0,9% раствор натрия хлорида рН (7,0 +/- 0,2) (после стерилизации);

- жидкость N 1: растворяют 1 г ферментативного пептона в 1000 мл воды очищенной, фильтруют или центрифугируют для осветления, разливают в сосуды и стерилизуют; pH после стерилизации (7,0 +/- 0,2);

- жидкость N 2: добавляют 1 мл полисорбата-80 к 1000 мл жидкости N 1, разливают во флаконы и стерилизуют. Величина pH после стерилизации (6,9 +/- 0,2). Жидкость N 2 применяют, если в составе препарата имеется масло;

- жидкость N 3: растворяют 5 г мясного пептона, 3 г мясного экстракта и 10 г полисорбата-80 в 1000 мл воды очищенной. Разливают во флаконы и стерилизуют; pH после стерилизации (6,9 +/- 0,2).

5-3. МЕТОД НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫХ ЧИСЕЛ (НВЧ)

Метод НВЧ используют при испытании ЛС с низким уровнем микробной контаминации, а также в тех случаях, когда нельзя применить другие методы. Метод НВЧ менее чувствителен и точен по сравнению с чашечным агаровым методом или методом мембранной фильтрации, и его используют только для определения общего числа бактерий, так как результаты, полученные при определении общего числа грибов, особенно плесневых, считают недостоверными.

5-3-1. Выполнение испытания. Испытуемый образец готовят в виде раствора, суспензии или эмульсии в разведениях 1:10, 1:100, 1:1000, используя подходящий растворитель. Жидкую питательную среду разливают в 12 стерильных пробирок по 9 мл в каждой. Пробирки ставят в штатив в 4 ряда по 3 пробирки в ряду.

В первый ряд пробирок вносят по 1 мл испытуемого образца в разведении 1:10, во второй ряд - по 1 мл в разведении 1:100, в третий ряд - по 1 мл в разведении 1:1000. В пробирки четвертого ряда вносят по 1 мл разбавителя, который используют для растворения, суспендирования или эмульгирования образца. Посевы инкубируют в стандартных условиях в течение не более 3 сут.

5-3-2. Учет и интерпретация результатов. Отмечают число пробирок в первом, втором и третьем рядах, в которых визуально наблюдают рост микроорганизмов. Среда в пробирках четвертого ряда (контроль разбавителя) должна оставаться стерильной. Полученное трехзначное число соответствует наиболее вероятному количеству жизнеспособных микроорганизмов в 1,0 г или в 1,0 мл испытуемого образца (табл. 2.1.6.6.-3).

Таблица 2.1.6.6.-3. - Наиболее вероятное число микроорганизмов

Количество пробирок в каждом ряду, в которых наблюдают рост			НВЧ микроорганизмов в 1 г (мл) препарата
Количество препарата в пробирке, г (мл)			
0,1	0,01	0,001	
0	0	0	менее 3
0	0	1	3
0	1	0	3
0	1	1	6,1
0	2	0	6,2

0	3	0	9,4
1	0	0	3,6
1	0	1	7,2
1	0	2	11
1	1	0	7,4
1	1	1	11
1	2	0	11
1	2	1	15
1	3	0	16
2	0	0	9,2
2	0	1	14
2	0	2	20
2	1	0	15
2	1	1	20
2	1	2	27
2	2	0	21
2	2	1	28
2	2	2	35
2	3	0	29
2	3	1	36
3	0	0	23
3	0	1	38
3	0	2	64
3	1	0	43
3	1	1	75
3	1	2	120
3	1	3	160
3	2	0	93
3	2	1	150
3	2	2	210

3	2	3	290
3	3	0	240
3	3	1	460
3	3	2	1100
3	3	3	более 1100

Пример. В первом ряду рост микроорганизмов наблюдается в 3 пробирках, во втором ряду - в 2 пробирках, в третьем ряду - в 1 пробирке. Полученное число "321" по табл. 5 соответствует числу "150".

Следовательно, наиболее вероятное число бактерий в 1 г или 1 мл испытуемого образца - 150. Если учет результатов не может быть определен точно в связи с природой испытуемого образца (помутнение среды, изменение ее цвета и т.п.), делают пересев на соответствующую жидкую или агаризованную среду, чтобы убедиться в наличии роста микроорганизмов.

5-4. ПОВТОРЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

При необходимости повторяют тот раздел испытания, результаты которого не соответствуют требованиям нормативного документа по качеству. Анализ проводят на удвоенном количестве испытуемых образцов препарата.

Для лекарственных препаратов (за исключением ЛРП) нормы допустимой микробной загрязненности интерпретируют следующим образом:

- если количество микроорганизмов в 1 г или в 1 мл не более 10 КОЕ - максимально допускается 20 КОЕ/г или мл;

- если количество микроорганизмов в 1 г или в 1 мл не более 10^2 КОЕ - максимально допускается 200 КОЕ/г или мл;

- если количество микроорганизмов в 1 г или в 1 мл не более 10^3 КОЕ - максимально допускается 2000 КОЕ и т.д.

6. ПРОВЕРКА РОСТОВЫХ СВОЙСТВ И СТЕРИЛЬНОСТИ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД.

Для каждой серии коммерческой среды (сухой и готовой к использованию), а также для каждой партии среды, изготовленной в лаборатории, проводят определение ростовых свойств с помощью микроорганизмов и аттестованных питательных сред. В качестве аттестованных используют готовые к употреблению среды с сертификатом производителя, а также ранее аттестованные в лаборатории среды высокого качества.

Ростовые свойства питательной среды (это способность питательной среды обеспечивать эффективный и типичный рост соответствующих тест-штаммов микроорганизмов).

6-1. ТЕСТ-ШТАММЫ МИКРООРГАНИЗМОВ

Тест-микроорганизмы и условия инкубации для определения ростовых свойств питательных сред представлены в табл. 2.1.6.6.-4.

Таблица 2.1.6.6.-4. - Тест-штаммы микроорганизмов и условия инкубации для определения ростовых свойств питательных сред

Питательные среды	Тест-штаммы микроорганизмов	Условия инкубации
Соево-казеиновый (триптиказо-соевый) агар Среда N 1 для выращивания бактерий	Bacillus subtilis или Bacillus cereus, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus brasiliensis или A. niger	3 сут (32,5 +/- 2,5) °C
Агар Сабуро с глюкозой Среда N 2 для выращивания грибов	Candida albicans, Aspergillus brasiliensis или A. niger	5 сут (22,5 +/- 2,5) °C
Соево-казеиновый (триптиказо-соевый) бульон Среда N 8 для выращивания бактерий	Bacillus cereus или Bacillus subtilis Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa	24 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Бульон Сабуро	Candida albicans	5 сут (22,5 +/- 2,5) °C

6-1-1. Приготовление рабочей взвеси тест-микроорганизмов. Культуры бактерий и грибов *C. albicans* смывают с поверхности скошенного агара стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Готовят стандартные взвеси каждого тест-штамма, соответствующие 10 ME по стандартному образцу мутности. Для культур *B. subtilis*, *B. cereus* и *C. albicans* - это концентрация 10^7 КОЕ/мл, для *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* - 10^9 КОЕ/мл. Стандартизованные взвеси методом последующих десятикратных разведений доводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации 10^3 КОЕ/мл. Для определения фактической концентрации рабочих взвесей бактерий и *C. albicans* культуры высевают поверхностным методом из концентрации 10^3 КОЕ/мл по 0,1 мл на чашку Петри с соответствующей аттестованной агаризованной средой.

Для смыва конидий *A. brasiliensis* с агара Сабуро с глюкозой используют стерильный 0,9% раствор натрия хлорида, содержащий 0,05% полисорбата-80. Количество конидий в 1 мл взвеси определяют с помощью камеры Горяева или посевом подходящего разведения на аттестованный агар Сабуро с глюкозой или среду N 2.

Для посева готовят рабочую взвесь *A. brasiliensis* с концентрацией конидий около $0,5 \cdot 10^3$ в 1 мл, которую высевают поверхностным методом по 0,1 мл на чашки с агаром Сабуро с глюкозой (или средой N 2).

Приготовленные рабочие взвеси тест-микроорганизмов используют для определения ростовых свойств питательных сред. Количество клеток тест-штаммов для внесения в жидкую или агаризованную питательные среды не должно превышать 10^2 КОЕ.

6-2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОСТОВЫХ СВОЙСТВ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Испытуемая агаризованная среда считается годной к использованию, если коэффициент прорастания составляет от 0,5 до 2 при сравнении с аттестованной питательной средой.

Испытуемая жидкая среда считается годной к использованию, если на испытуемой и аттестованных средах наблюдают визуально одинаковый рост тест-штамма.

6-2-1. Испытание агаризованных сред. Испытуемую и аттестованную агаризованные среды разливают в чашки Петри диаметром 90 мм по 15 - 20 мл, подсушивая агар после застывания. По 0,1 мл рабочей взвеси тест-микроорганизма с концентрацией 10^3 КОЕ/мл засевают поверхностным методом на чашки Петри с испытуемой и аттестованной средами в двойной повторности.

На агаризованных средах после инкубации подсчитывают колонии тест-штаммов микроорганизмов и определяют коэффициент прорастания $K_{пр}$ по формуле:

$$K_{пр} = \frac{N}{N_0},$$

где: N - среднее арифметическое числа колоний на чашке Петри с испытуемой средой;

N_0 - среднее арифметическое числа колоний на чашке Петри с аттестованной средой.

6-2-2. Испытание жидких сред. Жидкие испытуемые и аттестованные питательные среды разливают в стерильные пробирки размером 15 Ч 150 мм по 10 мл. По 0,1 мл рабочей взвеси тест-штамма микроорганизма с концентрацией 10^3 КОЕ/мл засевают в пробирки с испытуемой и стандартной средой (по 3 пробирки для каждого вида среды). Инкубируют при соответствующей температуре в течение минимального для этого теста времени. Рост микроорганизмов определяют визуально.

6-3. СТЕРИЛЬНОСТЬ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Не менее 5% емкостей (флаконов, пробирок) от каждой партии приготовленной питательной среды контролируют на стерильность, выдерживая их при соответствующей температуре в течение 2 - 3 сут. При обнаружении микробного роста хотя бы в одной из емкостей испытуемая партия питательной среды подлежит уничтожению.

7. ХРАНЕНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Сухие питательные среды необходимо хранить герметично упакованными, в темном сухом месте при температуре 2 - 30 °С. Приготовленные из сухих смесей и разлитые во флаконы питательные среды хранят 1 мес при комнатной температуре или 3 мес при температуре 2 - 8 °С. Срок годности сред, разлитых в чашки Петри, составляет 7 сут при температуре 2 - 8 °С. Могут быть установлены иные сроки хранения питательных сред на основании экспериментальных данных.

8. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ И РАСТВОРЫ

Фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном (рН 7,0):

- Калия фосфат однозамещенный	3,6 г
- Натрия фосфат двузамещенный	7,2 г
- Натрия хлорид	4,3 г
- Пептон (мясной или казеиновый)	1,0 г
- Вода очищенная	1000,0 мл
Нейтрализующая жидкость	
- Полисорбат-80	30,0 г
- Лецитин (яичный или соевый)	3,0 г
- Гистидина гидрохлорид	1,0 г

- Пептон (мясной или казеиновый)	1,0 г
- Натрия хлорид	4,3 г
- Калия фосфат однозамещенный	3,6 г
- Натрия фосфат двузамещенный	7,2 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 7,6 +/- 0,2	1000,0 мл
Соево-казеиновый агар (Casein Soya Bean Digest agar)	
- Панкреатический гидролизат казеина	15,0 г
- Папаиновый гидролизат бобов сои	5,0 г
- Натрия хлорид	5,0 г
- Агар микробиологический	15,0 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 7,3 +/- 0,2.	1000,0 мл

Альтернативная среда для выращивания аэробных бактерий - среда N 1 для контроля микробной загрязненности, сухая; мясопептонный агар (МПА); агаризованные питательные среды на основе гидролизата рыбной муки (ГРМ).

Агар Сабуро с глюкозой
(Sabouraud 4% Glucose Agar)

- Пептон (мясной или казеиновый)	10,0 г
- Глюкозы моногидрат	40,0 г
- Агар бактериологический	15,0 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 5,6 +/- 0,2.	1000,0 мл

Альтернативная среда для выращивания дрожжевых и плесневых грибов - среда N 2 (агар Сабуро с глюкозой) для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Для повышения селективности среды с целью предотвращения роста бактерий перед стерилизацией добавляют 50 мг хлорамфеникола (левомицетина) на 1 л среды или перед розливом в чашки Петри в расплавленную среду вносят 0,1 г натриевой соли бензилпенициллина и 0,1 г тетрациклина на 1 л среды в виде стерильных растворов.

Соево-казеиновый бульон
(Casein Soya Bean Digest Broth)

- Панкреатический гидролизат казеина	17,0 г
--------------------------------------	--------

- Папаиновый гидролизат бобов сои 3,0 г
- Натрия хлорид 5,0 г
- Калия фосфат двузамещенный 2,5 г
- Глюкозы моногидрат 2,5 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
рН после стерилизации 7,3 +/- 0,2.

Альтернативная среда для выращивания бактерий - среда N 8 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Бульон Сабуро (Sabouraud Broth)

- Пептон мясной 5,0 г
- Пептон казеиновый 5,0 г
- Глюкозы моногидрат 20,0 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
рН после стерилизации 5,6 +/- 0,2.

Полужидкий агар для хранения тест-микроорганизмов

- Панкреатический гидролизат казеина 8,0 г
- Натрия хлорид 5,0 г
- Агар микробиологический 5,0 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
рН после стерилизации 7,0 +/- 0,2.

201060007-2019

2.1.6.7. Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств на наличие отдельных видов микроорганизмов

1. ВВЕДЕНИЕ

Испытания, описанные ниже, позволяют определять отсутствие или предельное содержание отдельных видов микроорганизмов с использованием селективных и диагностических питательных сред для подтверждения соответствия лекарственного средства требованиям по микробиологической чистоте.

2. ОБЩИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Образцы готовят в соответствии с указаниями, приведенными в [ОФС 2.1.6.6.](#)

Если испытуемый образец обладает антимикробным действием, необходимо его устранить или нейтрализовать, как описано в [ОФС 2.1.6.6.](#)

Если для приготовления образца используют поверхностно-активные вещества, должна быть подтверждена их нетоксичность по отношению к микроорганизмам и совместимость с инактиваторами в соответствии с указаниями, приведенными в [ОФС 2.1.6.6](#)

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

3-1. ЭНТЕРОБАКТЕРИИ, УСТОЙЧИВЫЕ К ЖЕЛЧИ

3-1-1. Испытание на отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи (качественный метод). Для восстановления жизнеспособности микроорганизмов используют предварительную инкубацию испытуемого образца в жидкой питательной среде. С этой целью 10,0 г или 10,0 мл испытуемого образца переносят в 90 мл соево-казеинового бульона (или среды N 8), перемешивают и инкубируют при температуре (22,5 +/- 2,5) °C в течение 2 ч, но не более 5 ч.

После инкубации снова перемешивают содержимое флакона, в котором проводилось восстановление жизнеспособности микроорганизмов (гомогенат А), и переносят 10 мл (количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого образца) в 100 мл среды обогащения (бульон Мосселя). Посевы инкубируют в течение 24 - 48 ч в стандартных условиях. Делают пересев бактериологической петлей на агар Мосселя или среду N 4, которую инкубируют в течение 18 - 24 ч.

Если на агаре Мосселя выявлены типичные колонии энтеробактерий, по морфологическим и тинкториальным свойствам представляющие собой грамотрицательные неспорообразующие палочки, не обладающие цитохромоксидазой ([п. 4-1](#)), считают, что исследуемый образец загрязнен энтеробактериями, устойчивыми к желчи.

3-1-2. Количественное определение энтеробактерий, устойчивых к желчи. Для посева используют 3 пробирки с 9 мл бульона Мосселя в каждой. Гомогенат А в количестве 1 мл (соответствует 0,1 г или 0,1 мл испытуемого образца) вносят в первую пробирку, тщательно перемешивают и переносят 1 мл (соответствует 0,01 г или 0,01 мл испытуемого образца) во вторую пробирку, снова перемешивают и переносят 1 мл (соответствует 0,001 г или 0,001 мл испытуемого образца) в третью пробирку, меняя пипетку после каждого шага. Посевы инкубируют в течение 24 - 48 ч.

Для подтверждения отсутствия энтеробактерий, устойчивых к желчи, делают пересев бактериологической петлей из каждой пробирки с видимым ростом на агар Мосселя (среда N 4) и инкубируют чашки Петри в течение 18 - 24 ч. Проводят микроскопическое исследование обнаруженных на плотной среде колоний. Выявление грамотрицательных палочковидных неспорообразующих бактерий свидетельствует о присутствии в ЛС энтеробактерий, устойчивых к желчи. Наиболее вероятное количество устойчивых к желчи энтеробактерий в 1 г (мл) испытуемого образца определяют по табл. 2.1.6.7.-1.

Таблица 2.1.6.7.-1. - Интерпретация результатов

Количество испытуемого образца			
0,1 г (мл)	0,01 г (мл)	0,001 г (мл)	НВЧ бактерий в 1 г (мл) образца
1 мл гомогената А	1 мл гомогената А в разведении 1:10	1 мл гомогената А в разведении 1:100	
+	+	+	более 10 ³
+	+	-	от 10 ² до 10 ³

+	-	-	от 10 ¹ до 10 ²
-	-	-	менее 10 ¹

Обозначения: + - наличие роста; - - отсутствие роста.

3-2. БАКТЕРИИ ESCHERICHIA COLI

3-2-1. Испытание на отсутствие бактерий *E. coli* (качественный метод). 10 г (мл) испытуемого образца, растворенного или разбавленного стерильным фосфатно-буферным раствором 1:10, переносят в количестве 10 мл (соответствует 1 г или 1 мл испытуемого образца) в 100 мл соево-казеинового бульона (или среды N 8). Перемешивают и инкубируют в течение 18 - 24 ч. 1 мл содержимого флакона переносят в 100 мл бульона Мак-Конки (или среды N 3) и инкубируют 24 - 48 ч при температуре (43 +/- 1) °С.

Делают пересев из жидкой питательной среды бактериологической петлей на агар Мак-Конки или среду N 4. Посевы инкубируют в течение 18 - 72 ч (агар Мак-Конки) или 18 - 24 ч (среда N 4). Если после инкубации на плотных питательных средах выявлены колонии, типичные для *E. coli* (табл. 2.1.6.7.-2), их микроскопируют. При обнаружении в мазках мелких грамотрицательных палочек отдельные типичные колонии пересевают в пробирки на скошенный соево-казеиновый агар или среду N 1 и инкубируют в течение 18 - 24 ч для накопления чистой культуры микроорганизма.

Для идентификации выделенных бактерий используют биохимические тесты на цитохромоксидазу (п. 4-1), индол (п. 4-2) и способность утилизировать натрия цитрат. Для этого из пробирок с чистой культурой делают пересевы на агар Симмонса (среду N 14) и соево-казеиновый бульон (среду N 15). Через 18 - 24 ч инкубации отмечают рост бактерий или его отсутствие на агаре Симмонса (среде N 14). Утилизацию цитрата устанавливают по смещению pH среды в щелочную сторону (изменению цвета среды с зеленого на синий). Наличие индола определяют по появлению красного кольца на поверхности соево-казеинового бульона (среды N 15) при добавлении реактива Ковача.

Если в ходе исследования обнаруживают типичные грамотрицательные палочки, не содержащие фермент цитохромоксидазу, не утилизирующие натрия цитрат и образующие индол, считают, что образец контаминирован бактериями *E. coli*.

3-2-2. Количественное определение бактерий *E. coli*.

Метод 1. Количественное определение *E. coli* проводят так же, как и количественное определение энтеробактерий, устойчивых к желчи (п. 3-1-2), делая пересев из гомогената А в пробирки с бульоном Мак-Конки (средой N 3), инкубируют при (43 +/- 1) °С 24 - 48 ч. Из каждой пробирки делают пересев бактериологической петлей на агар Мак-Конки (среду N 4). Посевы инкубируют при температуре в течение 18 - 48 ч (агар Мак-Конки) или 18 - 24 ч (среда N 4).

Метод 2. Готовят образец с использованием разведения 1:10 из не менее 1 г (мл) испытуемого продукта так, как указано в статье 2.1.6.6. Для посева используют 3 пробирки с 9 мл соево-казеинового бульона (среды N 8), в которые вносят по 1 мл разведения образца, соответствующего 0,1; 0,01 и 0,001 г (мл). Перемешивают и инкубируют в стандартных условиях в течение 18 - 24 ч. По истечении срока инкубации по 1 мл содержимого пробирок переносят в 100 мл бульона Мак-Конки и инкубируют при температуре (43 +/- 1) °С в течение 24 - 48 ч. Делают пересев на агар Мак-Конки. Посевы инкубируют в стандартных условиях в течение 18 - 72 ч.

При обнаружении на указанных средах типичных колоний бактерий (табл. 2.1.6.7.-2), по морфологическим и тинкториальным свойствам представляющих собой грамотрицательные

палочки, которые не содержат фермент цитохромоксидазу, не утилизируют натрия цитрат и образуют индол, делают вывод, что ЛС контаминировано бактериями *E. coli*. Наиболее вероятное количество клеток *E. coli* в 1 г или в 1 мл испытуемого образца определяют по табл. 2.1.6.7.-1.

3-3. БАКТЕРИИ РОДА *SALMONELLA*

Переносят 10 г (мл) или 25 г (мл) испытуемого образца в 100 или 225 мл соево-казеинового бульона (или среды N 8), перемешивают и инкубируют в течение 18 - 24 ч. После перемешивания 0,1 мл переносят в 10 мл накопительного бульона для бактерий рода *Salmonella* - среду Раппопорта-Вассилиадиса и инкубируют в стандартных условиях в течение 18 - 24 ч. По окончании инкубации делают пересев бактериологической петлей на одну из двух плотных диагностических сред: ксилоза-лизин-дезоксихолат агар или висмут-сульфитный агар (среда N 5), которые затем инкубируют в течение 48 ч.

При выявлении на указанных средах колоний, типичных для бактерий рода *Salmonella* (табл. 2.1.6.7.-2), проводят микроскопическое исследование. При обнаружении в мазках грамотрицательных палочек характерные колонии пересевают на скошенный трехсахарный агар с солями железа (или среду N 13), нанося большое количество культуры бактериологической петлей сначала на скошенную часть агара, а потом уколом в столбик, не касаясь дна пробирки. Через 24 ч инкубации в стандартных условиях отмечают изменение цвета среды из красного в желтый в основании столбика питательной среды (ферментация глюкозы). В скошенной части агара цвет среды не изменяется (отсутствие ферментации сахарозы и лактозы). Почернение среды свидетельствует об образовании сероводорода - типичном признаке большинства бактерий рода *Salmonella*. Параллельно проводят определение наличия фермента цитохромоксидазы (п. 4-1), а также другие биохимические и серологические тесты в случае необходимости дополнительного подтверждения.

Если в испытуемом образце обнаружены бактерии, типичные по своим культуральным, морфологическим и тинкториальным свойствам (табл. 2.1.6.7.-2), не содержащие фермент цитохромоксидазу, не ферментирующие сахарозу и лактозу и выделяющие сероводород, считают, что образец контаминирован бактериями рода *Salmonella*.

3-4. БАКТЕРИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Испытуемый образец, растворенный или разбавленный стерильным буферным раствором 1:10, переносят в количестве 10 мл (соответствует 1 г или 1 мл) в 100 мл жидкой питательной среды (соево-казеинового бульона или среды N 8). Перемешивают и инкубируют в стандартных условиях в течение 24 - 48 ч. После окончания инкубации производят пересев бактериологической петлей на селективную питательную среду для выделения синегнойной палочки (цетримидный агар или цетилпиридиний хлорид (ЦПХ) агар - среда N 16). Посевы инкубируют в стандартных условиях в течение 24 - 48 ч. Выделенные колонии микроорганизмов, которые по своим тинкториальным морфологическим свойствам являются грамотрицательными палочками, пересевают на агар для выявления сине-зеленого пигмента пиоцианина (или среду N 9). Посевы инкубируют в течение 24 - 48 ч.

Для подтверждения видовой принадлежности выделенных бактерий к *P. aeruginosa* определяют наличие фермента цитохромоксидазы (п. 4-1) и способность выделенных микроорганизмов расти на соево-казеиновом бульоне (или среде N 8) при температуре (42 +/- 1) °C в течение 18 - 24 ч.

Пробоподготовку трансдермальных пластырей проводят, как указано в 2.1.6.6.

Полученную жидкость в количестве 50 мл пропускают через стерильный мембранный фильтр из нитрат-целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм, который затем переносят в 100 мл соево-казеинового бульона (или среды N 8). Посевы инкубируют в течение 24 - 48 ч. После инкубации

при наличии роста производят пересев бактериологической петлей на селективные среды - цетримидный агар или ЦПХ-агар. Дальнейшую идентификацию проводят, как указано выше.

Если в испытуемом образце обнаружены бактерии, типичные для псевдомонад по своим морфологическим и тинкториальным свойствам (табл. 2.1.6.7.-2), образующие сине-зеленый пигмент пиоцианин, содержащие фермент цитохромоксидазу и растущие при температуре (42 +/- 1) °С, считают, что образец контаминирован бактериями *P. aeruginosa*.

3-5. БАКТЕРИИ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Испытуемый образец, растворенный или разбавленный стерильным буферным раствором 1:10, переносят в количестве 10 мл (что соответствует 1 г или 1 мл образца) в 100 мл соево-казеинового бульона или среды N 8. Перемешивают и инкубируют в течение 24 - 48 ч. Делают пересев петлей на маннитно-солевой агар (или среду N 10) и инкубируют в стандартных условиях в течение 24 - 48 ч.

Появление после окончания инкубации типичных золотисто-желтых колоний (табл. 2.1.6.7.-2), окруженных желтыми зонами на среде с маннитом, свидетельствует о росте *S. aureus*, ферментирующем маннит. Проводят микроскопическое исследование типичных колоний. При обнаружении в мазках грамположительных кокков, расположенных в виде виноградных гроздей, производят пересев на соево-казеиновый агар (или среду N 1). Инкубируют в стандартных условиях в течение 18 - 24 ч. Для идентификации проводят тест на наличие коагулазы (п. 4-3).

Пробоподготовку трансдермальных пластырей проводят, как указано в ОФС 2.1.6.6.

Полученную жидкость в объеме 50 мл пропускают через стерильный мембранный фильтр из нитрата целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм, который затем переносят в 100 мл соево-казеинового бульона (или среды N 8) и инкубируют в течение 24 - 48 ч. После инкубации при наличии роста пересевают петлей на маннитно-солевой агар (или среду N 10) для выделения *S. aureus*. Посевы инкубируют в течение 48 ч.

Если в испытуемом образце обнаружены типичные по культуральным, морфологическим и тинкториальным свойствам бактерии (табл. 2.1.6.7.-2), содержащие коагулазу, утилизирующие маннит, считают, что образец контаминирован *S. aureus*.

3-6. ДРОЖЖЕВЫЕ ГРИБЫ CANDIDA ALBICANS

Испытуемый образец, растворенный или разбавленный стерильным буферным раствором 1:10, переносят в количестве 10 мл (что соответствует 1 г или 1 мл образца) в 100 мл бульона Сабуро, перемешивают и инкубируют в течение 3 - 5 сут при температуре (32,5 +/- 2,5) °С. Делают пересев бактериологической петлей на агар Сабуро с глюкозой (или среду N 2) и инкубируют в течение 24 - 48 ч при той же температуре.

Рост белых круглых, выпуклых, гладких и блестящих колоний может указывать на наличие *Candida albicans*, что подтверждают в ходе дальнейшей идентификации, одним из этапов которой является микроскопическое исследование (окраска по Граму), выявляющее грамположительные дрожжеподобные почкующиеся овальные или округлые клетки размером 4 - 8 мкм. Для идентификации возможно использовать специальную среду, предназначенную для дифференциации *C. albicans* и других видов грибов рода *Candida*.

Если в испытуемом образце обнаружены типичные по морфологическим и тинкториальным свойствам дрожжеподобные грибы (табл. 2.1.6.7.-2), идентифицированные как *C. albicans*, считают, что образец контаминирован указанным видом грибов.

3-7. КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ТИНКТОРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

МИКРООРГАНИЗМОВ

Характерные культуральные, морфологические и тинкториальные свойства некоторых микроорганизмов (возможных контаминантов ЛС) представлены в табл. 2.1.6.7.-2.

Таблица 2.1.6.7.-2. - Культуральные, морфологические и тинкториальные свойства микроорганизмов

Питательные среды	Морфология колоний	Окраска по Граму
<i>Escherichia coli</i>		
Бульон Мак-Конки	Обесцвечивание среды, газообразование	помутнение, грамотрицательные палочки, не имеющие спор
Среда N 3	Изменение окраски среды, газообразование	
Агар Мак-Конки	Кирпично-красные колонии, могут быть окружены зонами выпавшей в осадок желчи	
Среда N 4	Малиновые или розовые колонии с металлическим блеском, окруженные зонами малинового цвета	
Агар Мосселя	Красные колонии, окруженные красными зонами преципитации	
<i>Salmonella spp.</i>		
Бульон Раппопорта-Вассилиадиса	Помутнение среды при сохранении цвета или отсутствие видимого роста	граммотрицательные палочки, не имеющие спор
Ксилоза-лизин-дезоксихолат агар	Красные колонии с черным центром или без него	
Висмут-сульфит агар (или среда N 5)	Черные колонии с антрацитовым блеском, среда под колониями окрашена в черный цвет	
Агар Мосселя	Красные колонии, окруженные красными зонами преципитации	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Соево-казеиновый бульон (среда N 8)	Помутнение, поверхностный рост в виде пленки	граммотрицательные палочки, не имеющие спор
Цетримидный агар	Зеленоватые колонии, зеленые в УФ свете	
Среда N 16 (ЦПХ-агар)	Зеленоватые колонии, зеленые в УФ свете	
Агар для выявления пиоцианина, среда N 9	Сине-зеленые колонии, сине-зеленые в УФ свете	
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Соево-казеиновый	Равномерное помутнение	грамположительные

бульон (среда N 8)		кокки в виде гроздей
Маннитно-солевой агар (или среда N 10)	Золотисто-желтые колонии, окруженные желтыми зонами	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
Маннитно-солевой агар (или среда N 10)	Белые колонии, отсутствие желтых зон вокруг колоний	грамположительные кокки в виде гроздей
<i>Candida albicans</i>		
Бульон Сабуро	Придонный рост	грамположительные дрожжеподобные
Сабуро агар (среда N 2)	Белые, круглые, выпуклые, блестящие колонии	и почкующиеся овальные или круглые клетки размером 4 - 8 мкм

3-8. ПОВТОРЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ

В случае необходимости при выявлении контаминации ЛС повторяют тот раздел испытания, результаты которого не соответствуют требованиям нормативного документа по качеству. Анализ проводят на удвоенном количестве испытуемых образцов препарата.

4. БИОХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

4-1. ТЕСТ НА НАЛИЧИЕ ФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМОКСИДАЗА (ОКСИДАЗНЫЙ ТЕСТ)

Реактив - 1% раствор N,N-диметил-пара-фенилендиаминадигидрохлорида. Раствор хранят при температуре 2 - 8 °C во флаконах из нейтрального светозащитного стекла в течение установленного валидированного срока годности. Раствор должен быть бесцветным.

Полоску фильтровальной бумаги смачивают реактивом. Платиновой петлей или стеклянной палочкой наносят 24-часовую чистую культуру исследуемых бактерий, выросших на соево-казеиновом агаре (или среде N 1). Темно-красное окрашивание, появляющееся в течение 1 мин, свидетельствует о положительной оксидазной реакции. Положительным контролем служит тест-микроорганизм *P. aeruginosa*, отрицательным - тест-микроорганизм *E. coli* (окраска отсутствует).

4-2. ТЕСТ НА НАЛИЧИЕ ИНДОЛА

Реактив Ковача:

- Спирта амилового или изоамилового 75 мл
- пара-диметиламинобензальдегида 5 г
- Хлористоводородной кислоты, концентрированной 20 мл

Соответствующее количество пара-диметиламинобензальдегида растворяют в изоамиловом или амиловом спирте при нагревании на водяной бане при температуре (52,5 +/- 2,5) °C, остужают и по каплям прибавляют хлористоводородную кислоту. Раствор хранят в защищенном от света месте при температуре 2 - 8 °C. Реактив должен быть желтого цвета. При неправильном хранении

цвет реактива становится коричневым, и реактив становится непригодным для использования.

В пробирку с соево-казеиновым бульоном, в которой выросла исследуемая суточная культура, вносят 0,5 мл реактива Ковача и слегка встряхивают. Через 3 - 5 мин при наличии индола наблюдают появление красного кольца на поверхности среды в пробирке. Положительным контролем является тест-микрорганизм *E. coli*, отрицательным - тест-штамм *S. aureus* (окраска отсутствует).

4-3. ТЕСТ НА НАЛИЧИЕ ФЕРМЕНТА КОАГУЛАЗЫ (РЕАКЦИЯ ПЛАЗМОКОАГУЛЯЦИИ)

Сухую цитратную кроличью плазму разводят согласно приложенной инструкции 0,9% стерильным раствором натрия хлорида и разливают по 0,5 мл в стерильные пробирки. Вносят в пробирку с восстановленной кроличьей плазмой 1 петлю суточной чистой культуры выделенных бактерий, выращенных на соево-казеиновом агаре (или на среде N 1). Вторую пробирку не инокулируют (отрицательный контроль). Положительным контролем служит тест-штамм *S. aureus*, отрицательным - тест-штамм *S. epidermidis*. Все пробирки инкубируют в стандартных условиях. Реакцию плазмокоагуляции отмечают через каждый час в течение 4 - 6 ч, слегка наклоняя пробирку, не встряхивая ее.

При отсутствии положительной реакции плазмокоагуляции удлиняют время инкубации до 24 ч для получения окончательных результатов. Тест на наличие коагулазы считается положительным при обнаружении сгустка плазмы.

5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Для каждой серии коммерческой среды (сухой и готовой к использованию), а также для каждой партии среды, изготовленной в лаборатории, проводят определение ростовых, селективных и диагностических свойств.

Основными биологическими критериями качества питательных сред являются их ростовые и селективные свойства, определяемые с помощью микроорганизмов и аттестованных питательных сред, в качестве которых используют готовые к употреблению среды с сертификатом производителя или ранее аттестованные в лаборатории среды высокого качества.

Ростовые свойства питательной среды (это способность питательной среды обеспечивать эффективный и типичный рост соответствующих тест-штаммов микроорганизмов).

Селективные свойства (это способность питательной среды подавлять рост сопутствующих микроорганизмов из микробной ассоциации).

Тест-микрорганизмы, штаммы-ассоцианты и условия инкубации для определения ростовых и селективных свойств питательных сред представлены в табл. 2.1.6.7.-3.

Таблица 2.1.6.7.-3. - Тест-штаммы микроорганизмов и условия инкубации для определения ростовых и селективных свойств питательных сред

Питательные среды	Применение	Тест-штаммы микроорганизмов	Условия инкубации
1	2	3	4
Соево-казеиновый агар	Выделение аэробных микроорганизмов	<i>Bacillus subtilis</i> или <i>Bacillus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus brasiliensis</i> или <i>A. niger</i>	3 сут (32,5 +/- 2,5) °C

выращивания
бактерий

Бульон Сабуро	Выделение дрожжевых грибов	<i>Candida albicans</i> , 5 сут (22,5 +/- 2,5) °C	
Агар Сабуро с глюкозой Среда N 2 для выращивания грибов	Выделение дрожжевых и плесневых грибов	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus brasiliensis</i> или <i>A. niger</i>	5 сут (22,5 +/- 2,5) °C
Бульон Мосселя Среда N 3	Обогащение энтеробактерий	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>abony</i> Штамм-ассоциант для определения селективных свойств: <i>Staphylococcus aureus</i>	24 - 48 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Бульон Мак-Конки	Выделение <i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> Штамм-ассоциант для определения селективных свойств: <i>Staphylococcus aureus</i> . 24 - 48 ч (43,0 +/- 1,0) °C	
Агар Мак-Конки Агар Мосселя	Выделение энтеробактерий	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>abony</i>	24 - 48 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Среда N 4 для выделения энтеробактерий		Штамм-ассоциант для определения селективных свойств: <i>Staphylococcus aureus</i>	
Ксилоза-лизин-дезоксихолат агар	Выделение бактерий рода <i>Salmonella</i>	<i>Salmonella enterica</i> ssp. <i>enterica</i> serovar <i>abony</i>	24 - 8 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Висмут-сульфитный агар		Штамм-ассоциант для определения селективных свойств: <i>Escherichia coli</i>	
Среда N 5 для идентификации бактерий рода <i>Salmonella</i>			
Соево-казеиновый бульон Среда N 8 для выращивания бактерий	Накопление аэробных бактерий	<i>Bacillus cereus</i> или <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Агар для выявления пиоцианина <i>P. aeruginosa</i>	Выделение <i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 - 48 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Среда N 9 для идентификации <i>P.</i>			

aeruginosa

Цетримидный агар	Идентификация	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 - 48 ч (32,5 +/- 2,5) °C
ЦПХ-агар для выделения <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Штамм-ассоциант для определения селективных свойств: <i>Escherichia coli</i>	
Маннитно-солевой агар	Идентификация	<i>Staphylococcus aureus</i>	48 ч
Среда N 10 для идентификации <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Штамм-ассоциант для определения селективных свойств: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(32,5 +/- 2,5) °C

Таблица 2.1.6.7.-3. - (окончание)

Питательные среды	Применение	Тест-штаммы микроорганизмов	Условия инкубации
1	2	3	4
Бульон Раппопорта-Вассилиадиса	Обогащение бактерий рода <i>Salmonella</i>	<i>Salmonella enterica</i> subsp. serovar abony	.Enterica 24 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Трехсахарный агар с солями железа	Идентификация бактерий рода <i>Salmonella</i>	<i>Salmonella enterica</i> subsp. serovar abony, <i>Escherichia coli</i>	Enterica 24 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Среда N 13 для идентификации бактерий рода <i>Salmonella</i>			
Цитратный агар Симмонса	Идентификация <i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella enterica</i> subsp. Enterica serovar abony (отмечается изменение цвета среды с зеленого на синий)	24 ч (32,5 +/- 2,5) °C
Среда N 14 для идентификации <i>E. coli</i>			

5-1. РОСТОВЫЕ СВОЙСТВА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

5-1-1. Приготовление рабочей взвеси тест-микроорганизмов. Культуры бактерий и грибов *S. albicans* смывают с поверхности скошенного агара стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Готовят стандартные взвеси каждого тест-штамма, соответствующие 10 МЕ по стандартному образцу мутности. Для культур *B. subtilis*, *B. cereus* и *S. albicans* - это концентрация 10⁷ КОЕ/мл, для *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* - 10⁹ КОЕ/мл. Стандартизованные взвеси методом последующих десятикратных разведений доводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации 10³ КОЕ/мл. Для определения фактической концентрации рабочих взвесей бактерий и *S. albicans* культуры высевают поверхностным методом из концентрации 10³ КОЕ/мл по 0,1 мл на чашку Петри с соответствующей аттестованной агаризованной средой.

Для смыва конидий *A. brasiliensis* с агара Сабуро с глюкозой используют стерильный 0,9%

раствор натрия хлорида, содержащий 0,05% полисорбата-80. Количество конидий в 1 мл взвеси определяют с помощью камеры Горяева или посевом подходящего разведения на аттестованный агар Сабуро с глюкозой или среду N 2.

Для посева готовят рабочую взвесь *A. brasiliensis* с концентрацией конидий около $0,5 \cdot 10^3$ в 1 мл, которую высевают поверхностным методом по 0,1 мл на чашки с агаром Сабуро с глюкозой (или средой N 2).

Приготовленные рабочие взвеси тест-микроорганизмов используют для определения ростовых свойств питательных сред. Количество клеток тест-штаммов для внесения в жидкую или агаризованную питательные среды не должно превышать 10^2 КОЕ.

5-1-2. Испытание агаризованных сред. Испытуемую и аттестованную агаризованные среды разливают в чашки Петри диаметром 90 мм по 15 - 20 мл, подсушивая агар после застывания. По 0,1 мл рабочей взвеси тест-микроорганизма с концентрацией 10^3 КОЕ/мл засевают поверхностным методом на чашки Петри с испытуемой и аттестованной средами в двойной повторности.

На агаризованных средах после инкубации подсчитывают колонии тест-штаммов микроорганизмов и определяют коэффициент прорастания $K_{пр}$ по формуле:

$$K_{пр} = \frac{N}{N_0},$$

где: N - среднее арифметическое числа колоний на чашке Петри с испытуемой средой;

N_0 - среднее арифметическое числа колоний на чашке Петри с аттестованной средой.

5-1-3. Испытание жидких сред. Жидкие испытуемые и аттестованные питательные среды разливают в стерильные пробирки размером 15 x 150 мм по 10 мл. По 0,1 мл рабочей взвеси тест-штамма микроорганизма с концентрацией 10^3 КОЕ/мл засевают в пробирки с испытуемой и стандартной средой (по 3 пробирки для каждого вида среды). Инкубируют при соответствующей температуре в течение минимального для этого теста времени. Рост микроорганизмов определяют визуально.

5-1-4. Требование к ростовым свойствам питательных сред. Испытуемая агаризованная среда считается годной к использованию, если коэффициент прорастания составляет от 0,5 до 2 при сравнении с аттестованной питательной средой.

Испытуемая жидкая среда считается годной к использованию, если на испытуемой и аттестованных средах наблюдают визуально одинаковый рост тест-штамма.

5-2. СЕЛЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

5-2-1. Проведение испытания. Для определения селективных свойств питательных сред испытуемую и аттестованную среды контаминируют штаммами-ассоциантами, каждым в отдельности, с посевной дозой 100 КОЕ.

Для посева на жидкие питательные среды в 3 пробирки с каждой средой вносят по 0,1 мл рабочей взвеси с концентрацией 10^3 КОЕ/мл штамма-ассоцианта. На всех засеянных питательных средах в пробирках после наиболее длительного срока инкубации для этого теста при соответствующей температуре отмечают отсутствие роста штамма-ассоцианта.

5-2-2. Требование к селективным свойствам питательных сред. Испытуемая селективная

среда считается годной к использованию, если при посеве штаммов-ассоциантов наблюдается полное отсутствие их роста.

5-3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

5-3-1. Выполнение испытания. Испытание диагностических свойств проводят для таких питательных сред, как агар Мосселя (или среда N 4), агар Мак-Конки, ксилозо-лизин-дезоксихолат-агар (или среда N 5), цетримидный агар (или ЦПХ-агар), агар для выявления пиоцианина (или среда N 9), маннитно-солевой агар (или среда N 10), трехсахарный агар с солями железа (или среда N 13), цитратный агар Симмонса (или среда N 14).

Для подтверждения диагностических свойств питательной среды бактериологической петлей делают посев бульонной культуры тест-микроорганизмов (каждого в отдельности) на 2 чашки Петри или в 2 пробирки с испытуемой средой. После инкубации в стандартных условиях определяют характерные признаки тест-штаммов определенного вида микроорганизмов: внешний вид колоний, цвет, наличие пигмента, ореол вокруг колоний, изменение цвета среды и др. (табл. 2.1.6.7.-2).

Для подтверждения селективных свойств диагностических питательных сред делают посев бульонной культуры штаммов-ассоциантов (каждого в отдельности) на испытуемую среду. После инкубации в стандартных условиях рост штаммов-ассоциантов должен отсутствовать.

5-3-2. Требование к диагностическим свойствам питательных сред. Испытуемая среда считается годной к использованию, если морфологические и диагностические признаки тест-микроорганизмов соответствуют описанию, приведенному в табл. 2.1.6.7.-3, при этом рост штаммов-ассоциантов полностью отсутствует.

5-4. СТЕРИЛЬНОСТЬ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Не менее 5% емкостей (флаконов, пробирок) от каждой партии приготовленной питательной среды контролируют на стерильность, выдерживая их при соответствующей температуре в течение 48 - 72 ч. При обнаружении микробного роста хотя бы в одной из емкостей испытуемая партия питательной среды подлежит уничтожению.

5-5. ХРАНЕНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Сухие питательные среды необходимо хранить герметично упакованными, в темном сухом месте при температуре 2 - 30 °С. Приготовленные из сухих смесей и разлитые во флаконы и чашки питательные среды хранят в условиях и в течение срока, установленного в ходе валидационных испытаний.

6. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ И РАСТВОРЫ

Для испытания используют готовые к использованию или приготовленные питательные среды или питательные среды, приготовленные в лаборатории.

При приготовлении питательных сред в лаборатории необходимо строго придерживаться приведенной рецептуры, а при использовании коммерческих сухих питательных сред - инструкции предприятия-изготовителя. Входящие в состав питательных сред индикаторы и красители добавляют в виде растворов определенной концентрации. Необходимое значение pH питательной среды устанавливают при температуре (22,5 +/- 2,5) °С.

Если нет других указаний в нормативном документе по качеству, среды стерилизуют в автоклаве при температуре 121 °С в течение 15 мин, при условии валидации процесса стерилизации.

Фосфатный буферный раствор с натрия хлоридом и пептоном (рН 7,0):

- Калия фосфат однозамещенный	3,6 г
- Натрия фосфат двузамещенный	7,2 г
- Натрия хлорид	4,3 г
- Пептон (мясной или казеиновый)	1,0 г
- Вода очищенная	1000,0 мл

Нейтрализующая жидкость

- Полисорбат-80	30,0 г
- Лецитин (яичный или соевый)	3,0 г
- Гистидина гидрохлорид	1,0 г
- Пептон (мясной или казеиновый)	1,0 г
- Натрия хлорид	2,5 г
- Калия фосфат однозамещенный	4,3 г
- Натрия фосфат двузамещенный	7,2 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 7,6 +/- 0,2.	1000,0 мл

Полужидкий агар для хранения тест-микроорганизмов

- Панкреатический гидролизат казеина	8,0 г
- Натрия хлорид	5,0 г
- Агар микробиологический	5,0 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 7,0 +/- 0,2.	1000,0 мл

Соево-казеиновый агар
(Casein Soya Bean Digest agar)

- Панкреатический гидролизат казеина	15,0 г
- Папаиновый гидролизат бобов сои	5,0 г
- Натрия хлорид	5,0 г

Агар микробиологический 15,0 г

- Вода очищенная 1000,0 мл
рН после стерилизации 7,3 +/- 0,2.

Альтернативная среда для выращивания аэробных бактерий - среда N 1 для контроля микробной загрязненности, сухая; мясопептонный агар (МПА); агаризованные питательные среды на основе гидролизата рыбной муки (ГРМ).

Бульон Сабуро (Sabouraud Broth)

- Пептон (мясной) 5,0 г
- Пептон (казеиновый) 5,0 г
- Глюкозы моногидрат 20,0 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
рН после стерилизации 5,6 +/- 0,2.

Агар Сабуро с глюкозой (Sabouraud 4% Glucose Agar)

- Пептон (мясной или казеиновый) 10,0 г
- Глюкозы моногидрат 40,0 г
- Агар бактериологический 15,0 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
рН после стерилизации 5,6 +/- 0,2.

Альтернативная среда для выращивания дрожжевых и плесневых грибов - среда N 2 (агар Сабуро с глюкозой) для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Для повышения селективности среды с целью предотвращения роста бактерий перед стерилизацией добавляют 50 мг хлорамфеникола (левомицетина) на 1 л среды или перед розливом в чашки Петри в расплавленную среду вносят 0,1 г натриевой соли бензилпенициллина и 0,1 г тетрациклина на 1 л среды в виде стерильных растворов.

Бульон Мосселя для обогащения энтеробактерий (Enterobacteria Enrichment Broth - Mossel)

- Панкреатический гидролизат желатина 10,0 г
- Глюкозы моногидрат 5,0 г
- Бычья желчь сухая 20,0 г
- Калия фосфат однозамещенный 2,0 г

- Натрия фосфат двузамещенный 8,0 г
- Бриллиантовый зеленый 0,015 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
pH 7,2 +/- 0,2.

Среду нагревают при температуре 100 °С в течение 30 мин с последующим быстрым охлаждением.

Альтернативная среда для выращивания аэробных бактерий - среда N 3 для контроля микробной загрязненности, сухая; различных производителей.

Агар Моссея (Crystal violet, Neutral Red, Bile Agar with Glucose)

- Дрожжевой экстракт 3,0 г
- Панкреатический гидролизат казеина 7,0 г
- Соли желчи 1,5 г
- Лактозы моногидрат 10,0 г
- Натрия хлорида 5,0 г
- Глюкозы моногидрат 10,0 г
- Агар микробиологический 15,0 г
- Нейтральный красный 0,03 г
- Кристаллический фиолетовый 0,002 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
pH 7,4 +/- 0,2.

Нагревают до кипения. Среду не автоклавируют.

Альтернативная среда для выделения энтеробактерий - среда N 4 (Эндо) для контроля микробной загрязненности, сухая; различных производителей.

Бульон Мак-Конки (MacConkeyBroth)

- Панкреатический гидролизат желатина 20,0 г
- Лактозы моногидрат 10,0 г
- Бычья желчь сухая 5,0 г
- Бромкрезоловый пурпурный 0,01 г
- Вода очищенная 1000,0 мл
pH после стерилизации 7,3 +/- 0,2.

Альтернативная среда обогащения для энтеробактерий - среда N 3 для контроля микробной

загрязненности, сухая, различных производителей.

Агар Мак-Конки (MacConkeyAgar)

- Панкреатический гидролизат желатина	17,0 г
- Пептон (мясной или казеиновый)	3,0 г
- Лактозы моногидрат	10,0 г
- Натрия хлорид	5,0 г
- Соли желчи	1,5 г
- Агар микробиологический	13,5 г
- Нейтральный красный	0,03 г
- Кристаллический фиолетовый	0,001 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 7,1 +/- 0,2.	1000,0 мл

Перед стерилизацией кипятят 1 мин, постоянно встряхивая.

Альтернативная среда для выделения энтеробактерий - среда N 4 (Эндо) для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Накопительная среда для бактерий рода Salmonella (бульон Раппопорта-Вассилиадиса)

- Соевый пептон	4,5 г
- Магния хлорид шестиводный	29,0 г
- Натрия хлорид	7,2 г
- Калий фосфорнокислый двузамещенный	0,18 г
- Калий фосфорнокислый однозамещенный	1,26 г
- Малахитовый зеленый	0,036 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 5,2 +/- 0,2.	1000,0 мл

Среду автоклавируют в течение 15 мин при температуре 115 °С.

Ксилоза, лизин, дезоксихолат агар
(Xylose, Lisine, DeoxycholateAgar)

- Ксилоза	3,5 г
- L-лизин	5,0 г
- Лактозы моногидрат	7,5 г

- Сахароза	7,5 г
- Натрия хлорид	5,0 г
- Дрожжевой экстракт	3,0 г
- Феноловый красный	0,08 г
- Агар микробиологический	13,5 г
- Натрия дезоксихолат	2,5 г
- Натрия тиосульфат	6,8 г
- Железа аммоний цитрат	0,8 г
- Вода очищенная рН 7,4 +/- 0,2.	1000,0 мл

Доводят до кипения, охлаждают до температуры 50 °С и разливают в чашки Петри. Среду не автоклавируют.

Висмут-сульфитный агар
(BismuthSulfiteagar)

- Мясной экстракт	5,0 г
- Мясной пептон	10,0 г
- Глюкозы моногидрат	5,0 г
- Натрия фосфат двузамещенный	4,0 г
- Железа сульфат	0,3 г
- Бриллиантовый зеленый	0,025 г
- Висмута сульфит	0,8 г
- Агар микробиологический	15,0 г
- Вода очищенная рН 7,6 +/- 0,2.	1000,0 мл

Среду не автоклавируют. Приготовленная среда непрозрачна, зеленого цвета.

Альтернативная среда для выделения сальмонелл - среда N 5 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Соево-казеиновый бульон
(Casein Soya Bean Digest Broth)

- Панкреатический гидролизат казеина	17,0 г
- Папаиновый гидролизат бобов сои	3,0 г

- Натрия хлорид	5,0 г
- Калия фосфат двузамещенный	2,5 г
- Глюкозы моногидрат	2,5 г
- Вода очищенная	1000,0 мл
pH после стерилизации 7,3 +/- 0,2.	

Альтернативная среда для выращивания бактерий - среда N 8 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Цетримидный агар (Cetrimide Agar)

- Панкреатический гидролизат желатина	20,0 г
- Магния хлорид	1,4 г
- Калия сульфат двузамещенный	10,0 г
- Цетримид (цетилпиридиния бромид)	0,3 г
- Агар микробиологический	13,6 г
- Глицерин	10,0 мл
- Вода очищенная	1000,0 мл
pH после стерилизации 7,2 +/- 0,2.	

Альтернативная среда для выделения синегнойной палочки - ЦПХ (среда N 16) - агар для выделения синегнойной палочки, сухая.

ЦПХ агар (среда N 16)

- Пептон сухой ферментативный	20,0 г
- Калий сернокислый	7,6 г
- Магний сернокислый семиводный	2,4 г
- Сода кальцинированная	1,0 г
- Фенозан-кислота	0,2 г
- ЦПХ (N-цетилпиридиний хлористый 1-водный)	0,3 г
- Агар микробиологический	8,0 г
- Вода очищенная	1000,0 мл
pH 7,2 +/- 0,2.	

Среду не автоклавируют.

Агар для выявления пиоцианина

Pseudomonas (Pseudomonas Agar Medium for Detection of Pyocyanin)

- Панкреатический гидролизат желатина	20,0 г
- Магния хлорид безводный	1,4 г
- Калия сульфат безводный	10,0 г
- Агар микробиологический	13,6 г
- Глицерин	10,0 мл
- Вода очищенная рН после стерилизации 7,2 +/- 0,2.	1000,0 мл

Все компоненты, кроме глицерина, растворяют в воде. Нагревают при перемешивании и кипятят 1 мин. Добавляют глицерин и стерилизуют.

Альтернативная среда для идентификации синегнойной палочки - среда N 9 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Маннитно-солевой агар

- Пептон ферментативный сухой	10,0 г
- D-Маннит	10,0 г
- Натрия хлорид	75,0 г
- Агар микробиологический	15,0 г
- Феноловый красный	0,025 г
- Вода очищенная рН после стерилизации 7,4 +/- 0,2.	1000,0 мл

Альтернативная среда для выделения и идентификации золотистого стафилококка - среда N 10 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Трехсахарный агар с солями железа
(TripleSugar-Iron-Agar)

- Мясной экстракт	3,0 г
- Дрожжевой экстракт	3,0 г
- Пептон (казеиновый или мясной)	20,0 г
- Натрия хлорида	5,0 г
- Лактозы моногидрат	10,0 г
- Сахароза	10,0 г

- Глюкозы моногидрат	1,0 г
- Железо-аммоний цитрат	0,3 г
- Натрия тиосульфат	0,3 г
- Феноловый красный	0,025 г
- Агар микробиологический	12,0 г
- Вода очищенная	1000,0 мл
pH после стерилизации 7,4 +/- 0,2.	

Среду разливают в пробирки, заполняя их на 1/3 объема. После стерилизации среду оставляют для застывания таким образом, чтобы образовались столбик и скошенная часть над ним.

Альтернативная среда для идентификации сальмонелл - среда N 13 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

Цитратный агар Симмонса

- Натрия хлорида	5,0 г
- Магния сульфат	0,2 г
- Аммония дигидрофосфат	1,0 г
- Калия гидрофосфат	1,0 г
- Натрия цитрат	3,0 г
- Бромтимоловый синий	0,08 г
- Агар микробиологический	20,0 г
- Вода очищенная	1000,0 мл
pH после стерилизации 7,2 +/- 0,2.	

Альтернативная среда для идентификации *E. coli* - среда N 14 для контроля микробной загрязненности, сухая, различных производителей.

201060008-2019

2.1.6.8. Бактериальные эндотоксины

Настоящая статья описывает методы определения бактериальных эндотоксинов в лекарственных препаратах, предназначенных для парентерального применения, и фармацевтических субстанциях, используемых для их изготовления.

Определение содержания бактериальных эндотоксинов проводят с помощью реактива, представляющего собой лизат амебоцитов из крови мечехвоста *Limulus polyphemus* или *Tachypleus tridentatus* (ЛАЛ-реактив или ТАЛ-реактив). Лизат амебоцитов специфически реагирует с бактериальными эндотоксинами. В результате ферментативной реакции происходит изменение реакционной смеси, пропорциональное концентрации эндотоксина.

Существуют три основных методологических подхода для проведения данного испытания: гель-тромб метод, основанный на образовании геля; турбидиметрический метод, основанный на помутнении реакционной смеси после расщепления субстрата, содержащегося в лизате амебоцитов; и хромогенный метод, основанный на появлении окрашивания после расщепления синтетического пептид-хромогенного комплекса.

В данной статье описаны следующие шесть тестов, основанных на описанных выше принципах:

- Качественный гель-тромб тест (Метод А);
- Количественный гель-тромб тест (Метод В);
- Турбидиметрический кинетический тест (Метод С);
- Хромогенный кинетический тест (Метод D);
- Хромогенный тест по конечной точке (Метод E);
- Турбидиметрический тест по конечной точке (Метод F).

Испытание проводят любым из шести приведенных методов. В случае сомнений или разногласий окончательное заключение принимают на основании результатов, полученных при проведении испытания методом А.

ПОСУДА И ЕЕ ПОДГОТОВКА

Стеклянная и пластиковая посуда, используемая в тесте, не должна содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых в тесте, и не должна оказывать влияния на ход реакции.

Рекомендуемым режимом депирогенизации является нагревание при температуре 250 °С не менее 30 минут в соответствии с валидированной процедурой.

СТАНДАРТЫ ЭНДОТОКСИНА

Содержание бактериальных эндотоксинов выражается в единицах эндотоксина (ЕЭ) Международного стандарта эндотоксина. Одна международная единица (МЕ) эндотоксина соответствует одной ЕЭ.

При проведении анализа может использоваться Контрольный стандарт эндотоксина (КСЭ), активность которого установлена по Международному стандарту эндотоксина. КСЭ должен быть предназначен для проведения анализа с данной партией лизата амебоцитов. Растворение и хранение КСЭ осуществляют согласно инструкции фирмы-производителя.

Лизат амебоцитов

Необходимо использовать лизат амебоцитов из крови мечехвоста *Limulus polyphemus* или *Tachypleus tridentatus* (ЛАЛ-реактив или ТАЛ-реактив), предназначенный для выбранного метода определения бактериальных эндотоксинов.

Чувствительность лизата амебоцитов (λ) выражена в единицах эндотоксина [ЕЭ/мл] и соответствует минимальной концентрации Международного стандарта эндотоксина, которая вызывает образование плотного геля при реакции с данным лизатом амебоцитов (Методы А и В), или соответствует точке с минимальным значением на стандартной кривой (Методы С, D, E и F).

Разведение лиофилизированного лизата амебоцитов и его хранение осуществляют согласно инструкции фирмы-производителя.

Примечание: Лизат амебоцитов, кроме эндотоксинов, может реагировать и с некоторыми β -глюканами, поэтому возможно использование специфического лизата амебоцитов, у которого удален фактор G, реагирующий с глюканами. Также разрешается применение вспомогательных растворов, которые блокируют реакционную систему фактора G. Такие реактивы могут применяться для определения эндотоксинов в присутствии глюканов.

Вода для теста бактериальные эндотоксины (вода для БЭТ)

Для приготовления растворов реактивов и разведений испытуемого лекарственного средства используют воду для БЭТ. Вода для БЭТ должна соответствовать требованиям, предъявляемым к воде для инъекций, и при этом не должна содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых в тесте.

ПОДГОТОВКА ИСПЫТУЕМОГО ОБРАЗЦА

Каждый отобранный образец испытывается индивидуально.

Для растворения и/или разведения испытуемого лекарственного средства используют воду для БЭТ, если в фармакопейной статье не указан иной растворитель. Испытуемый раствор должен иметь pH в пределах, указанных производителем лизата амебоцитов, обычно 6,0 - 8,0. В случае необходимости pH доводят до нужного значения растворами кислоты, основания или с помощью буферного раствора. Используемые растворы не должны содержать бактериальные эндотоксины в количествах, определяемых в тесте, и не должны оказывать влияния на ход реакции.

Максимально допустимое разведение испытуемого лекарственного средства

Максимально допустимое разведение (МДР) представляет собой наибольшее разведение испытуемого лекарственного средства, в котором возможно определение концентрации эндотоксина, соответствующей значению предельного содержания бактериальных эндотоксинов, установленному для данного лекарственного средства.

Испытуемое лекарственное средство может быть проверено в одном разведении или в серии разведений при условии, что конечная степень разведения не превысит значения МДР, которое рассчитывается по формуле:

Для расчета предельного содержания бактериальных эндотоксинов используют следующую формулу:

$$\text{МДР} = \frac{\text{Предельное содержание бактериальных эндотоксинов} \cdot \text{Концентрация испытуемого раствора}}{\lambda}$$

где: "предельное содержание бактериальных эндотоксинов" - допустимое содержание бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве, указанное в фармакопейной статье;

"концентрация испытуемого раствора" - концентрация лекарственного средства или действующего вещества, для которого указано предельное содержание бактериальных

эндотоксинов;

λ - чувствительность лизата амебоцитов, в ЕЭ/мл.

$$\text{Предельное содержание бактериальных эндотоксинов} = \frac{K}{M},$$

где: К - пороговая пирогенная доза, равная 5 ЕЭ/кг в 1 час для испытуемого лекарственного препарата (если он вводится пациенту любым парентеральным путем, кроме интратекального). При интратекальном пути введения лекарственного препарата К составляет 0,2 ЕЭ/кг;

М - максимальная терапевтическая доза испытуемого лекарственного препарата, вводимая в течение одного часа (выражается в мг, мл или ЕД на 1 кг массы тела).

Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых внутривенно, предельное содержание бактериальных эндотоксинов рассчитывают как $175 / V$ где V - максимальная рекомендованная доза в мл. Для радиофармацевтических лекарственных препаратов, вводимых интратекально, предельное содержание бактериальных эндотоксинов равняется $14 / V$.

Для лекарственных препаратов, доза которых рассчитывается на 1 м^2 поверхности тела (например, противоопухолевые препараты), пороговая пирогенная доза (К) составляет 100 ЕЭ/м^2 .

ГЕЛЬ-ТРОМБТЕСТ (МЕТОДЫ А И В)

Гель-тромб метод позволяет установить наличие или измерить количественно концентрацию эндотоксинов в пробе. В результате реакции лизата амебоцитов с эндотоксином увеличивается вязкость реакционной смеси вплоть до формирования плотного геля.

Для обеспечения точности и достоверности испытаний заявленную чувствительность лизата амебоцитов следует подтвердить, а также провести испытание на наличие мешающих факторов, как описано в разделе "Предварительные анализы".

Процедура испытания. В круглодонные пробирки диаметром 10 мм вносят равные объемы испытуемого раствора и лизата амебоцитов (по 0,1 мл). Реакционные смеси аккуратно перемешивают и инкубируют при температуре $37 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 60 ± 2 минут. Во время инкубирования следует избегать вибрации и ударов. По истечении указанного срока визуально регистрируют результаты как положительные или отрицательные. Положительная реакция (+) характеризуется образованием плотного геля, который не разрушается при аккуратном однократном переворачивании пробирки на 180° . Отрицательная реакция (-) характеризуется отсутствием такого геля.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ

Подтверждение заявленной чувствительности лизата амебоцитов

Анализ проводят для каждой новой серии используемого лизата амебоцитов, а также при изменении условий эксперимента, используемых материалов и реактивов, способных повлиять на результаты теста.

Процедура испытания. Для проведения анализа готовят **растворы С и D** по схеме, приведенной в Таблице 2.1.6.8.-1.

Таблица 2.1.6.8.-1. - Схема эксперимента "Подтверждение заявленной чувствительности лизата

амебоцитов"

Раствор	Исходный раствор	Растворитель	Фактор разведения	Конечная концентрация КСЭ в испытуемом растворе	Количество повторностей
С	Раствор КСЭ в воде для БЭТ с концентрацией 2λ	Вода для БЭТ	1	2λ	4
			2	1λ	4
			4	$0,5\lambda$	4
			8	$0,25\lambda$	4
D	Вода для БЭТ	-	-	-	2

Растворы С - серия разведений КСЭ в воде для теста (проверка чувствительности лизата амебоцитов);

Раствор D - вода для БЭТ (отрицательный контроль).

Результаты и интерпретация. Анализ считают достоверным, если:

- для **раствора D** (отрицательный контроль) во всех повторностях получены отрицательные результаты;

- для **раствора С** с концентрацией 2λ , получены положительные результаты;

- для **раствора С** с концентрацией $0,25\lambda$, получены отрицательные результаты.

Конечной точкой реакции для каждой из повторностей **раствора С** является положительный результат, полученный для раствора с наименьшей концентрацией КСЭ. По этим результатам рассчитывается среднее геометрическое значение чувствительности лизата амебоцитов - по следующей формуле:

Среднее геометрическое значение

концентраций КСЭ в конечной $= \text{antilog} \left(\frac{\sum e}{f} \right)$

точке реакции

где: $\sum e$ - сумма логарифмов концентраций КСЭ в конечной точке реакции в каждой из повторностей;

f - число повторностей.

Заявленная чувствительность лизата амебоцитов считается подтвержденной и используется в дальнейших расчетах в том случае, если полученное в эксперименте значение чувствительности лизата амебоцитов, не менее $0,5\lambda$ и не более 2λ .

Мешающие факторы

Испытуемое лекарственное средство может содержать мешающие факторы, усиливающие и/или ингибирующие реакцию лизата амебоцитов с бактериальными эндотоксинами. Обнаружить эти явления можно, сравнив способность используемого лизата амебоцитов реагировать с раствором КСЭ в воде для БЭТ и в растворе испытуемого лекарственного средства в стандартных условиях проведения эксперимента.

Испытанию может быть подвергнуто лекарственное средство в любом разведении, не превышающем значения МДР. Используемые в данном анализе пробы испытуемого лекарственного средства (или его разведения) не должны содержать бактериальных эндотоксинов в определяемых в тесте количествах.

Процедура испытания. Для проведения анализа готовят **растворы А - D** по схеме, приведенной в Таблице 2.1.6.8.-2.

Таблица 2.1.6.8.-2. - Схема эксперимента "Мешающие факторы"

Раств ор	Исходный раствор	Растворитель	Фактор разведен ия	Конечная концентрация эндотоксина в испытуемом растворе	Количество повторностей
A	Испытуемое лекарственное средство	-	-	-	4
B	Испытуемое лекарственное средство, содержащее КСЭ в концентрации 2λ .	Испытуемое лекарственное средство	1	2λ	4
			2	1λ	4
			4	0,5λ	4
			8	0,25λ	4
C	Раствор КСЭ в воде для БЭТ концентрацией 2λ .	Вода для БЭТ	1	2λ	2
			2	1λ	2
			4	0,5λ	2
			8	0,25λ	2
D	Вода для БЭТ	-	-	-	2

Раствор А - испытуемое лекарственное средство в выбранном разведении (контроль отсутствия бактериальных эндотоксинов);

Растворы В - серия разведений КСЭ в растворе испытуемого лекарственного средства (выявление возможности ингибирования или усиления реакции);

Растворы С - серия разведений КСЭ в воде для БЭТ (положительный контроль);

Раствор D - вода для БЭТ (отрицательный контроль).

Результаты и интерпретация. Результаты эксперимента считаются достоверными, если:

- для **растворов А и D** получены отрицательные результаты во всех повторностях;

- для **растворов С** (положительный контроль) среднее геометрическое значение концентрации бактериальных эндотоксинов составляет не менее $0,5\lambda$ и не более 2λ .

По результатам, полученным для каждой из повторностей **растворов В**, рассчитывают среднее геометрическое значение чувствительности лизата амебоцитов. Расчет проводят, как описано в **разделе** "Подтверждение заявленной чувствительности лизата амебоцитов". Если полученное среднее значение оказалось не менее $0,5\lambda$ и не более 2λ , считают доказанным, что испытуемое лекарственное средство в выбранном разведении не содержит мешающих факторов, способных ингибировать и/или усиливать реакцию лизата амебоцитов с бактериальными эндотоксинами и оно может быть подвергнуто анализу на содержание бактериальных эндотоксинов.

Если обнаружено присутствие мешающих факторов для испытуемого лекарственного средства, которое проверялось в разведении, меньшем МДР, анализ повторяют в большем разведении, вплоть до разведения, равного МДР. В большинстве случаев дополнительное разведение испытуемого лекарственного средства способно устранить действие мешающих факторов. Использование лизата амебоцитов большей чувствительности позволяет увеличить степень разведения.

Действие мешающих факторов может быть преодолено соответствующей подготовкой образца, например, фильтрацией, нейтрализацией, диализом или температурной обработкой. Выбранный способ удаления мешающих факторов не должен изменять концентрацию бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве, поэтому к раствору испытуемого лекарственного средства КСЭ известной концентрации добавляют перед проведением такой обработки, после чего проводят анализ "Мешающие факторы". Если после обработки выбранным способом результаты анализа окажутся удовлетворительными, то испытуемое лекарственное средство может быть подвергнуто анализу на содержание бактериальных эндотоксинов.

Если испытуемое лекарственное средство нельзя освободить от мешающих факторов, оно не может быть исследовано с помощью теста, определяющего содержание бактериальных эндотоксинов.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ (Метод А)

Задачей этого анализа является подтверждение того, что содержание бактериальных эндотоксинов в испытуемом образце не превышает значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов, указанного в фармакопейной статье.

Процедура испытания. Для проведения анализа готовят **Растворы А - D** по схеме, приведенной в Таблице 2.1.6.8.-3.

Таблица 2.1.6.8.-3. - Схема эксперимента "Качественный анализ"

Раство р	Исходный раствор	Конечная концентрация эндотоксина (КСЭ) в испытуемом растворе	Количество повторности й
А	Испытуемое лекарственное средство	-	2
В	Испытуемое лекарственное средство, содержащее КСЭ в концентрации 2λ .	2λ	2
С	Раствор КСЭ в воде для БЭТ с	2λ	2

концентрацией 2λ

D Вода для БЭТ

-

2

Раствор А - испытуемое лекарственное средство в разведении, в котором отсутствуют мешающие факторы, или в большем разведении, не превышающем МДР;

Раствор В - испытуемое лекарственное средство в выбранном разведении, к которому добавлен КСЭ. Конечная концентрация эндотоксина в анализируемом растворе должна составлять 2λ , (положительный контроль испытуемого образца).

Раствор С - раствор КСЭ в воде для БЭТ с конечной концентрацией 2λ , (положительный контроль).

Раствор D - вода для БЭТ (отрицательный контроль).

Результаты и интерпретация. Анализ считают достоверным, если:

- для **раствора D** (отрицательный контроль) получены отрицательные результаты в обеих повторностях;

- для **раствора С** (положительный контроль) во всех повторностях получены положительные результаты;

- для **раствора В** (положительный контроль испытуемого образца) в обеих повторностях получены положительные результаты.

Если для **раствора А** в двух повторностях получены отрицательные результаты, лекарственное средство считают выдержавшим испытания.

Если для испытуемого лекарственного средства в разведении, меньшем МДР, в двух повторностях получены положительные результаты, анализ следует повторить в большем разведении или в разведении, равном МДР.

Если для испытуемого лекарственного средства в разведении, равном МДР, в двух повторностях получены положительные результаты, то лекарственное средство не соответствует требованиям раздела "Бактериальные эндотоксины" фармакопейной статьи лекарственного средства.

Если положительный результат получен в одной из повторностей для **раствора А**, то проводят повторный анализ. Лекарственное средство считается выдержавшим испытания, если в повторном анализе для двух повторностей получены отрицательные результаты.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ (Метод В)

Этим методом определяют содержание бактериальных эндотоксинов с помощью ряда последовательных разведений испытуемого лекарственного средства.

Процедура испытания. Для проведения анализа готовят **Растворы А - D** по схеме, приведенной в Таблице 2.1.6.8.-4.

Таблица 2.1.6.8.-4. - Схема эксперимента "Количественный анализ"

Раств	Исходный	Растворитель	Фактор	Конечная	Количество
-------	----------	--------------	--------	----------	------------

ор	раствор	разведения	концентрация КСЭ в испытуемом растворе	повторностей	
А	Испытуемое лекарственное средство	Вода для БЭТ	1	-	2
			2	-	2
			4	-	2
			8	-	2
			и т.д. до МДР		
В	Испытуемое лекарственное средство, содержащее КСЭ в концентрации 2λ	Испытуемое лекарственное средство	1	2λ	2
С	Раствор КСЭ в воде для БЭТ с концентрацией 2λ	Вода для БЭТ	1	2λ	2
			2	1λ	2
			4	0,5λ	2
			8	0,25λ	2
D	Вода для БЭТ	-	-	-	2

Растворы А - разведения испытуемого лекарственного средства, начиная с того разведения, в котором отсутствуют мешающие факторы, до наибольшего разведения, не превышающего МДР.

Раствор В - наименьшее разведение из серии разведений раствора А, к которому добавлен раствор КСЭ. Конечная концентрация эндотоксина в анализируемом растворе должна составлять 2λ, (положительный контроль испытуемого образца).

Растворы С - серия разведений КСЭ в воде для БЭТ (положительный контроль).

Раствор D - вода для БЭТ (отрицательный контроль).

Результаты и интерпретация. Анализ считают достоверным, если:

- для **раствора D** (отрицательный контроль) получены отрицательные результаты в двух повторностях;

- для **растворов С** (положительный контроль) среднее геометрическое значение концентрации бактериальных эндотоксинов составляет не менее 0,5λ и не более 2λ;

- для **раствора В** (положительный контроль испытуемого образца) получены положительные результаты в двух повторностях.

Для **растворов А** конечной точкой реакции является положительный результат, полученный для наибольшего разведения испытуемого лекарственного средства.

Значение произведения фактора этого разведения на величину чувствительности лизата амебоцитов (λ) равно концентрации эндотоксина в растворе А, полученной для данной повторности. Среднее геометрическое значение концентрации эндотоксина рассчитывают, как описано в разделе "Подтверждение заявленной чувствительности лизата амебоцитов".

Если во всех повторностях серии растворов А получены отрицательные результаты, то концентрация бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве меньше величины произведения чувствительности лизата амебоцитов и наименьшего фактора разведения. Если во всех повторностях серии растворов А получены положительные результаты, то концентрация бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве больше величины произведения чувствительности лизата амебоцитов и наибольшего фактора разведения.

Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если определенное в эксперименте среднее значение содержания бактериальных эндотоксинов менее значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов, указанного в фармакопейной статье лекарственного средства.

ФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ (МЕТОДЫ С, D, E И F)

ТУРБИДИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ (С И F)

Турбидиметрические методы относятся к фотометрическим методам, основанным на измерении степени мутности реакционной смеси. В зависимости от принципа, положенного в основу проведения испытания, указанный метод может быть проведен как турбидиметрический тест по конечной точке, либо как турбидиметрический кинетический анализ.

Турбидиметрический тест по конечной точке (Метод F) основан на измерении степени мутности реакционной смеси в конце инкубационного периода, которая зависит от концентрации эндотоксина.

Турбидиметрический кинетический тест (Метод С) основан на определении скорости развития мутности реакционной смеси, измеряемой по времени, необходимому для достижения заданной величины оптической плотности.

Испытание проводят при температуре инкубирования, рекомендованной производителем лизата амебоцитов (обычно 37 +/- 1 °C).

ХРОМОГЕННЫЕ МЕТОДЫ (D И E)

Хромогенные методы используют для измерения количества хромофора, высвободившегося из хромогенного субстрата в результате реакции эндотоксинов с лизатом амебоцитов. В зависимости от принципа, положенного в основу испытания, этот метод может быть проведен как хромогенный тест по конечной точке или как хромогенный кинетический анализ.

Хромогенный тест по конечной точке (Метод E) основан на измерении интенсивности окраски реакционной смеси, зависящей от количества хромофора, высвободившегося в конце инкубационного периода. Количество, выделившегося хромофора, зависит от концентрации эндотоксина.

В процессе испытания хромогенным кинетическим методом (метод D) определяют скорость развития окраски реакционной смеси, измеряемой по времени, необходимому для достижения заданной величины оптической плотности реакционной смеси.

Испытание проводят при температуре инкубирования, рекомендованной производителем

лизата амебоцитов (обычно 37 +/- 1 °C).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ

Для подтверждения достоверности и точности испытания турбидиметрическим или хромогенным методом проводят предварительные анализы, позволяющие убедиться в достоверности критериев для стандартной кривой и в том, что испытуемый раствор не содержит факторов, мешающих проведению реакции.

При внесении любых изменений, способных повлиять на результаты эксперимента, требуется дополнительное подтверждение достоверности и точности испытания.

Проверка достоверности критериев стандартной кривой

Анализ проводят для каждой новой серии лизата амебоцитов.

Для построения стандартной кривой из исходного раствора КСЭ готовят не менее трех различных концентраций эндотоксина в соответствии с рекомендациями производителя лизата амебоцитов. Анализ проводят, как минимум, в трех повторностях в условиях, предусмотренных производителем лизата амебоцитов (объемные соотношения, время инкубирования, температура, pH и т.д.).

Если в кинетических методах необходимо построить стандартную кривую с диапазоном КСЭ, превышающим 2 lg величины концентрации эндотоксина для каждого изменения диапазона измерения на lg величины концентраций эндотоксина, в схему опыта необходимо включить раствор КСЭ соответствующей концентрации.

Для проверяемого диапазона концентраций эндотоксина абсолютное значение коэффициента корреляции $|r|$ должно быть равно или более 0,980.

Мешающие факторы

Испытанию может быть подвергнуто лекарственное средство в любом разведении, не превышающем значения МДР.

Процедура испытания. Готовят [растворы А - D](#), как указано в Таблице 2.1.6.8.-5. Испытание [растворов А, В, С и D](#) проводят по меньшей мере в двух повторностях, в соответствии с рекомендациями производителя лизата амебоцитов (объемы и объемные соотношения испытуемого препарата и лизата амебоцитов, время инкубирования, температура, pH и т.д.).

Таблица 2.1.6.8.-5. - Схема эксперимента "Мешающие факторы"

Раствор	Концентрация эндотоксина	Раствор, к которому добавлен эндотоксин	Количество повторностей
A	-	Испытуемый раствор	Не менее 2
B	Средняя концентрация стандартной кривой	Испытуемый раствор	Не менее 2
C	Не менее 3-х концентраций (наименьшая концентрация обозначается λ)	Вода для БЭТ	Не менее 2 для каждой из концентраций
D	-	Вода для БЭТ	Не менее 2

Раствор А - раствор испытуемого лекарственного средства в разведении, не превышающем значение МДР;

Раствор В - испытуемое лекарственное средство в выбранном разведении, к которому добавлен КСЭ. Конечная концентрация эндотоксина в анализируемом растворе должна соответствовать или быть близкой среднему значению концентраций КСЭ, использованных для построения стандартной кривой (положительный контроль испытуемого образца);

Растворы С - растворы КСЭ, используемые для построения стандартной кривой в тех же концентрациях, которые использовались при проведении анализа "Проверка достоверности критериев стандартной кривой" (положительный контроль);

Раствор D - вода для БЭТ (отрицательный контроль).

Испытание считают достоверным, если соблюдены следующие условия:

- результаты, полученные для стандартной кривой (**Раствор С**) соответствуют требованиям достоверности, установленным в разделе "Проверка достоверности критериев стандартной кривой";

- результат, полученный для **раствора D** (отрицательный контроль) не превышает значения величины, указанной в инструкции к используемому лизату амебоцитов или менее концентрации эндотоксина, определяемой используемым методом.

Полученное в опыте среднее значение концентрации добавленного эндотоксина рассчитывают, вычитая из среднего значения концентрации эндотоксина в **растворе В** (содержащего добавленный эндотоксин) среднее значение концентрации эндотоксина в **растворе А** (при его наличии).

Считают доказанным, что испытуемый раствор не содержит мешающих факторов, если в условиях испытания измеренная концентрация эндотоксина, добавленного в испытуемый раствор, составляет 50 - 200% от известной концентрации добавленного эндотоксина.

Если определенная в опыте концентрация эндотоксина не укладывается в заданные рамки, делают заключение, что испытуемый препарат содержит факторы, мешающие реакции. В этом случае опыт может быть повторен в большем разведении, вплоть до разведения, равного МДР. Помимо большего разведения испытуемого препарата, влияние мешающих факторов может быть преодолено соответствующей обработкой, например, фильтрацией, нейтрализацией, диализом или температурным воздействием.

Выбранный способ удаления мешающих факторов не должен приводить к уменьшению концентрации бактериальных эндотоксинов в испытуемом лекарственном средстве, поэтому перед проведением такой обработки к испытуемому раствору следует сначала добавить раствор КСЭ известной концентрации, после чего повторить анализ "Мешающие факторы". Если после обработки выбранным способом результаты анализа окажутся удовлетворительными, то испытуемое лекарственное средство может быть подвергнуто анализу на содержание бактериальных эндотоксинов.

Если испытуемое лекарственное средство нельзя освободить от мешающих факторов, оно не может быть исследовано на предмет содержания бактериальных эндотоксинов с помощью данных методов.

Проведение испытания

Процедура испытания. Испытание проводят в соответствии с методикой, приведенной в

разделе "Мешающие факторы".

Результаты. Для **раствора А** в каждой повторности определяют концентрацию эндотоксинов, используя стандартную кривую, полученную на основании серий разведений КСЭ (**Раствор С**).

Испытание считают достоверным, если соблюдены следующие условия:

1) результаты, полученные для стандартной кривой (**Растворы С**), соответствуют требованиям достоверности, установленным в разделе "Проверка достоверности критериев стандартной кривой";

2) определенная в опыте концентрация эндотоксина, добавленного к **раствору В** после вычитания значения концентрации эндотоксина, определенного в **растворе А**, находится в пределах от 50 до 200% от известной величины;

3) результат, полученный для **раствора D** (отрицательный контроль), не превышает значения величины, указанной в инструкции к используемому лизату амебоцитов или менее концентрации эндотоксина, определяемой используемым методом.

Интерпретация результатов. Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если определенное в эксперименте среднее значение содержания бактериальных эндотоксинов в повторностях **раствора А** (с учетом разведения и концентрации испытуемого лекарственного средства) менее значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов, указанного в фармакопейной статье.

201060009-2019

2.1.6.9. Микробиологические испытания лекарственных препаратов природного происхождения для приема внутрь и сырья, используемого для их получения

1. ВВЕДЕНИЕ

К лекарственным растительным препаратам (ЛРП) относятся препараты, произведенные или изготовленные из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемые в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке (пачки, пакеты, брикеты и пр.).

Требования к микробиологической чистоте ЛРП описаны в ОФС **2.3.1.2** Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства

2. ОТБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ ДЛЯ АНАЛИЗА

От каждой контролируемой серии лекарственного растительного препарата отбирают объединенную пробу, из которой выделяют испытуемый образец для определения микробиологической чистоты (минимум 5 невскрытых потребительских упаковок общей массой не менее 50 г.

Перед испытанием потребительские упаковки вскрывают с помощью стерильных инструментов, отбирают из них пробу в равных количествах, перемешивают и переносят в стерильную емкость.

Для количественного определения аэробных микроорганизмов и грибов испытуемый образец массой 10,0 г (плоды, кора, корни и корневища, почки и др.) или 2,0 г (трава, листья, цветки и другие с большим коэффициентом водопоглощения) переносят в стерильную колбу. При массе испытуемого образца 10,0 г в колбу помещают 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия

хлорида. Колбу с испытуемым образцом встряхивают на качалке или аппарате для встряхивания в течение не менее 15 мин. Полученный смыв считают разведением 1:10. При массе испытуемого образца 2,0 г в колбу добавляют 200 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный смыв считают разведением 1:100.

Если испытуемый образец плохо смачивается, в колбу прибавляют поверхностно-активное вещество - стерильный твин-80 в количестве 0,1% от объема раствора.

3. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЭРОБНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Количественное определение общего числа аэробных микроорганизмов, общего числа дрожжевых и плесневых грибов в 1 г (мл) препарата проводят чашечным агаровым методом, как указано в [ОФС 2.1.6.6](#) С учетом высокой исходной контаминации данных продуктов, из полученных смывов ЛРП, соответствующих разведениям 1:10 или 1:100, готовят последовательные десятикратные разведения в том же разбавителе.

4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Количественное определение и испытание на отсутствие бактерий *E. coli*, энтеробактерий, устойчивых к желчи, *P. aeruginosa*, *S. aureus* выполняют методами, приведенными в [ОФС 2.1.6.7](#).

Для выделения бактерий рода *Salmonella* используют 25 г (мл) испытуемого продукта для посева в 225 мл соответствующего разбавителя. Далее испытания проводят, как указано [ОФС 2.1.6.7](#).

5. УЧЕТ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Учет результатов количественных определений проводят, как указано в [ОФС 2.1.6.6](#).

В связи с тем, что ЛРП, представляющие собой лекарственные растения или их части (листья, цветки, трава, плоды, семена, кора, корни, корневища и др.), являются неоднородными в отношении количества аэробных бактерий и грибов, нормы допустимой микробной загрязненности лекарственного растительного сырья интерпретируют с учетом коэффициента "5" следующим образом:

- если количество микроорганизмов в 1 г не более 10^5 КОЕ - максимально допускается $5 \cdot 10^5$ КОЕ/г;

- если количество микроорганизмов в 1 г не более 10^7 КОЕ - максимально допускается $5 \cdot 10^7$ КОЕ/г и т.д.

201060010-2019

2.1.6.10. Метод иммуноферментного анализа

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА является высокочувствительным и высокоспецифичным иммунодиагностическим методом, с помощью которого проводят качественное и количественное определение различных веществ, обладающих свойствами антигена, гаптена (неполноценного антигена) или антитела. Метод ИФА применяется для определения качества биологических лекарственных препаратов (БЛП).

Принцип ИФА основан на специфическом взаимодействии антигена и антитела с образованием иммунного комплекса, который, при наличии конъюгата (меченного ферментом компонента) и соответствующего субстрата, формирует сигнал. Детекция сигнала может быть как прямой (когда исследуемое вещество само обладает ферментативной активностью, либо оно

помечено ферментной меткой), так и косвенной или непрямой (когда исследуемое вещество, связавшееся с иммобилизованными на твердой фазе антителами, инкубируется с белками (антитела против иммуноглобулинов, белок А стафилококков и др.), меченными ферментом. Качественный анализ позволяет получить информацию о содержании антигена или антитела в исследуемом материале по принципу "есть/нет". При проведении количественного анализа определяют концентрацию антигена или антитела в исследуемом материале с использованием калибровочного графика.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Метод ИФА включает 3 основных этапа:

1) образование иммунного комплекса "антиген (исследуемое вещество) - специфическое к нему антитело" или наоборот; 2) формирование связи конъюгата с образовавшимся на предыдущем этапе иммунным комплексом или со свободными местами связывания (детерминантами); 3) преобразование субстрата под действием ферментной метки в регистрируемый сигнал в результате биохимической реакции.

Все методы выполнения иммуноферментного анализа классифицируются как гомогенные или гетерогенные.

Методы, в которых все 3 стадии ИФА проходят в растворе, и между основными стадиями нет дополнительных этапов разделения образовавшихся иммунных комплексов от непрореагировавших компонентов, относятся к группе гомогенных методов ИФА. В основе гомогенного ИФА, применяемого, как правило, для определения низкомолекулярных субстанций, лежит процесс ингибирования активности фермента при его соединении с антигеном или антителом. В результате реакции антиген - антитело активность фермента восстанавливается. При образовании иммунного комплекса антиген - антитело, содержащего ферментную метку, происходит ингибирование активности фермента на 95% по отношению к высокомолекулярному субстрату, что обусловлено стерическим исключением субстрата из активного центра фермента. По мере увеличения концентрации антигена происходит связывание все больше антител, и сохраняется все больше свободных конъюгатов "антиген - фермент", способных гидролизовать высокомолекулярный субстрат. Гомогенный метод ИФА является экспрессным.

Для гетерогенных методов характерно проведение анализа в двухфазной системе с участием твердой фазы - носителя и обязательна стадия разделения иммунных комплексов от непрореагировавших компонентов (отмывка), которые находятся в разных фазах (образовавшиеся иммунные комплексы находятся на твердой фазе, а непрореагировавшие комплексы - в растворе). Гетерогенные методы, в которых формирование иммунных комплексов на первой стадии протекает на твердой фазе, называют твердофазными методами.

Методы относятся к гомогенно-гетерогенным, если 1 стадия - образование специфических комплексов - происходит в растворе, а затем для разделения компонентов используют твердую фазу с иммобилизованным реагентом.

Метод гетерогенного ИФА состоит из 3 основных этапов:

1) иммобилизация антигена или антитела на твердой фазе (полученный комплекс называется иммуносорбентом) и удаление несвязавшегося реагента, и блокирование сайтов связывания на твердой фазе с помощью блокирующих белков (альбумин, казеин);

2) инкубация анализируемого препарата с иммуносорбентом;

3) детекция анализируемого препарата по ферментативной активности. При прямом варианте анализируемое вещество либо обладает ферментативной активностью, либо приобретает ее в результате связывания с ферментативной меткой. При непрямом варианте

производится дополнительная инкубация комплекса "иммуносорбент - исследуемое вещество" с вторичными антителами, конъюгированными с ферментативной меткой.

Количественное определение исследуемого вещества осуществляется путем добавления подходящего для используемого детектора субстрата и сравнения сигнала исследуемого вещества со стандартным образцом.

Метод гетерогенного ИФА подразделяют на неконкурентный ИФА и конкурентный ИФА. Схемы анализа могут быть модифицированы в процессе разработки лекарственного препарата в соответствии с необходимыми требованиями. Изменения должны быть указаны в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Выбор способа постановки ИФА зависит от природы исследуемого вещества и его количества, так как разные виды ИФА обладают различной чувствительностью. Для оценки качества веществ, содержащих антитела, возможно использование специфичных антиидиотипических антител.

Неконкурентный метод ИФА

Неконкурентный метод ИФА подразделяется на несколько видов по типу детекции (прямой неконкурентный, косвенный (непрямой) неконкурентный) и по типу иммобилизованного на твердой фазе вещества (антиген или антитело).

Прямой неконкурентный вариант ИФА

Может выполняться 2 способами. В первом случае исследуемое вещество (антиген) непосредственно иммобилизовано на твердой фазе; тогда связавшееся с антигеном меченое антитело является детектором. При выполнении теста иным способом используют иммобилизованные на твердой фазе антитела. В этом случае детектором является исследуемое вещество, меченное ферментом.

Косвенный (непрямой) неконкурентный вариант ИФА

При выполнении непрямого варианта ИФА-антиген иммобилизован на твердой фазе. После блокировки к антигену прибавляют раствор специфических к нему антител. После инкубации образовавшийся комплекс антиген - антитело отмывают от несвязавшихся антител и добавляют меченный ферментом анти-иммуноглобулин (анти-Ig), выступающий в роли детектора. Анти-Ig детекторы коммерчески доступны для конкретных классов и подклассов Ig, что делает этот формат анализа удобным для изотипирования антител. Кроме того, использование меченого анти-Ig усиливает сигнал по сравнению с прямым методом иммуноферментного анализа, тем самым увеличивая чувствительность анализа.

Метод "сэндвича" как вариант постановки ИФА

Наиболее распространенным неконкурентным методом является "сэндвич" метод. При его выполнении на твердой фазе иммобилизуют первичные антитела с их последующей блокировкой. Затем к ним прибавляют исследуемое вещество, содержащее антиген, и инкубируют. После инкубации комплекс антиген - антитело отмывают от несвязавшегося антигена и добавляют вторичные антитела, меченные ферментом, и проводят детекцию.

Конкурентный метод ИФА

Конкурентный метод ИФА подразделяется на несколько видов: по типу детекции (прямой конкурентный, косвенный (непрямой) конкурентный) и по типу иммобилизованного на твердой фазе вещества (антиген или антитело).

Прямой конкурентный вариант ИФА

Для обнаружения или количественного определения растворимых антигенов применяют прямой конкурентный вариант ИФА с иммобилизованным на твердой фазе антигеном. Для этого используют антиген-специфические антитела, конъюгированные с соответствующим детектором (например, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, рутений или флуоресцеин). На твердую фазу иммобилизуют стандартный антиген с последующей блокировкой. Конъюгированное с ферментативной меткой антитело инкубируют с исследуемым веществом (растворимым антигеном). Затем эту смесь добавляют к иммобилизованному антигену, инкубируют, а потом отмывают от несвязавшегося комплекса антиген - антитело. Следующий шаг заключается в добавлении подходящего субстрата для используемого в качестве метки фермента. Ингибирование реакции, обусловленное наличием 2 антигенов в системе, по сравнению с контрольным образцом без конкурентного растворимого антигена, является обратно пропорциональным значению количества исследуемого вещества.

Выполнение прямого конкурентного варианта ИФА с иммобилизованным на твердой фазе антителом аналогично прямому конкурентному ИФА с иммобилизованным на твердой фазе антигеном, однако используется для обнаружения или количественного определения антител.

Косвенный (непрямой) конкурентный вариант ИФА

Этот способ постановки ИФА аналогичен прямому конкурентному варианту, однако вместо меченого антитела или антигена при детекции используется меченый анти-Ig реагент или меченые вторичные антитела, соответственно.

Общие условия проведения метода ИФА

В качестве твердой фазы для проведения иммуноферментного анализа применяют различные материалы: силикон, нитроцеллюлоза, полиамиды, полистирол, поливинилхлорид, полипропилен, акрил и другие. Твердой фазой могут служить стенки пробирки, 96-луночные и другие планшеты, шарики, бусины, а также нитроцеллюлозные и другие мембраны, активно сорбирующие белки. От выбора твердой фазы зависит принцип иммобилизации (гидрофобное, гидрофильное, ковалентное взаимодействие). Чаще других в качестве твердой фазы используют 96-луночные пластиковые планшеты для микротитрования. Количество лунок в планшете может варьироваться. Планшет может быть прозрачным (колориметрическая детекция) и матовым (хемилюминесцентная детекция, флуориметрия).

Иммобилизацию необходимо проводить без пузырьков воздуха в лунке, так как их присутствие изменяет показание оптической плотности. Возможно использование биотинилированных иммобилизованных реагентов. В этом случае в реакции используют стрептавидин и биотинилированную ферментативную метку. Данный метод используется для усиления сигнала. Время и температура иммобилизации, зависящие от кинетической природы, стабильности и концентрации реагента, должны быть указаны в частной фармакопейной статье и нормативном документе по качеству.

Все стадии иммуноферментного анализа, промывочные и блокирующие растворы, временные промежутки и температурные условия для каждой стадии, количество оборотов в минуту для инкубации на шейкере, условия детекции также должны быть указаны в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Детекция

Для детекции используются антитела меченные ферментом. В качестве ферментной метки наиболее часто используют пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу или галактозидазу. Субстраты для ферментов могут быть хромогенными, хемилюминесцентными и флуоресцентными. В качестве методов детекции могут быть использованы спектрофотометрия, люминометрия или флуориметрия, исходя из выбора субстрата.

Результаты количественного метода ИФА

Результаты количественного метода ИФА рассчитывают по линейной калибровочной кривой с обратной регрессией или с помощью комплексного метода, использующего нелинейную калибровочную кривую с обратной регрессией. Методика интерпретации результатов зависит от используемого способа постановки ИФА. Например, по результатам испытания с помощью калибровочной кривой можно оценивать концентрацию неизвестного образца, проводить оценку полумаксимальной концентрации ингибирования или эффективной концентрации. Это позволяет определять количество исследуемого вещества или его активность в сравнении с эталонным/калибровочным стандартным образцом (СО). Обычно вид калибровочной кривой при выполнении количественного метода ИФА, характеризующий концентрацию анализируемого препарата, зависит от рассчитанного среднего значения нелинейно. В связи с этим, рекомендуется использовать различные математические модели для анализа полученной кривой. Если ИФА проводится с использованием автоматических планшетных спектрофотометров, люминометров или флуориметров, обработка результатов проводится с помощью программного обеспечения к приборам. В остальных случаях ИФА используют как качественный метод, позволяющий оценить наличие того или иного исследуемого вещества в пробе в пределах чувствительности методики.

2.1.7. ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

201070001-2019

2.1.7.1. Отбор проб

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к отбору проб (выборок) произведенных (изготовленных) лекарственных средств, а также материалов для определения соответствия их качества требованиям, указанным в общих или частных фармакопейных статьях.

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется на отбор проб лекарственного растительного сырья.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Выборка (проба) - одна или несколько выборочных единиц, отобранных в соответствии с установленной процедурой выборки из генеральной совокупности.

Выборочная единица - определенное количество лекарственных средств или материалов, образующее единство и взятое из одного места в одно время для формирования части выборки.

Генеральная совокупность - контролируемая серия (партия).

Готовая продукция (готовый продукт, конечный продукт) - лекарственное средство, прошедшее все этапы технологического процесса, в том числе окончательную упаковку.

Деление пробы - процесс отбора одной или нескольких проб из пробы нештучной нерасфасованной продукции таким способом, как нарезание, механическое деление или квартование.

Загрязнение (контаминация) - нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или фармацевтическую субстанцию во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования.

Контроль качества - проведение испытаний на соответствие требованиям частной

фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Материалы - общее понятие, обозначающее сырье (исходное сырье, реактивы, растворители), вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, фармацевтическую субстанцию и материалы для упаковки и маркировки.

Нормативный документ по качеству - документ, который устанавливает требования к контролю качества лекарственного препарата (содержащий спецификацию и описание аналитических методик и испытаний или ссылки на них, а также соответствующие критерии приемлемости для указанных показателей качества и т.п. на основании проведения экспертизы лекарственного препарата, утверждается уполномоченным органом при регистрации на территории Евразийского экономического союза и предназначен для контроля качества лекарственного препарата в пострегистрационный период на территории Евразийского экономического союза.

Образец (для испытаний) (выборка конечная (финальная) - определенное количество конкретного лекарственного средства или материала, используемое в качестве представителя этих объектов при испытании.

Образец репрезентативный - образец, полученный с использованием такой процедуры выборки, которая гарантирует, что разные части серии или разные свойства неоднородной продукции представлены пропорционально.

Объединенная проба - проба лекарственного средства или материалов, получаемая объединением нескольких точечных проб, взятых из этого же лекарственного средства или материалов, предназначенная для проведения испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.

Объем выборки - число выборочных единиц в выборке.

Отбор проб - действия по изъятию (выборке) проб лекарственных средств и материалов для проведения их испытаний на соответствие требованиям частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству или иных целей.

План отбора проб - план, который устанавливает количество выборочных единиц, необходимых для проведения испытаний и соответствующих этому критерию приемлемости.

Проба - определенное количество лекарственных средств и материалов, отобранных из контролируемой серии (партии).

Продукция нерасфасованная (ангро, in bulk product) - лекарственное средство в крупной фасовке, в том числе в определенной лекарственной форме, прошедшее все стадии технологического процесса, кроме упаковки, и предназначенное для последующей расфасовки или производства лекарственных препаратов.

Продукция промежуточная - материал, который получают в ходе технологического процесса производства фармацевтической субстанции и который претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очистке, прежде чем станет фармацевтической субстанцией. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса может подвергаться или не подвергаться выделению.

Процедура отбора проб - все операции по отбору проб, которые должны быть проведены с определенным лекарственным средством или материалом для реализации определенной цели.

Серия (партия) - конкретное количество материалов, полученных в результате технологического процесса или серии процессов таким образом, что можно рассчитывать на его

однородность в установленных пределах. В случае непрерывного производства серия может соответствовать определенной части продукции. Размер серии в этом случае может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени.

Тара - основной элемент упаковки, предназначенный для размещения готовой продукции и материалов.

Тара транспортная - тара, предназначенная для упаковки, хранения и транспортирования готовой продукции и материалов, образующая самостоятельную транспортную единицу. Для лекарственных средств тара транспортная обеспечивает транспортирование определенного количества лекарственных средств в потребительской или групповой упаковке (ящик, мешок, бочка, фляга).

Точечная проба - количество нерасфасованной продукции или материалов, взятое одновременно за один прием, из одного места, из большего объема этих же объектов.

Упаковка - материал или устройство, гарантирующее сохранение качества лекарственного средства на протяжении установленного срока годности (хранения), обеспечивающее защиту лекарственного средства от повреждений и потерь, а также предохраняющее окружающую среду от загрязнений.

Упаковка вторичная (потребительская) - упаковка, в которую помещается лекарственный препарат в первичной или промежуточной упаковке для реализации потребителю.

Упаковка групповая - упаковка, объединяющая одинаковые упаковочные единицы в потребительской упаковке, скрепленная с помощью упаковочных или обвязочных материалов.

Упаковка первичная (внутренняя) - упаковка, непосредственно соприкасающаяся с лекарственным средством.

Упаковка промежуточная - упаковка, в которую может быть помещена первичная упаковка с целью дополнительной защиты лекарственного препарата или исходя из особенностей применения лекарственного препарата.

Упаковочная единица - упаковка, содержащая определенное количество готовой продукции.

Примечание. Определение ключевых терминов, используемых в настоящей общей фармакопейной статье (ОФС), указаны в ОФС "[Общие положения](#)".

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Отбор проб (выборки) произведенных (изготовленных) лекарственных средств и материалов, используемых в процессе их производства (изготовления) или характеризующих стадии технологического процесса производства (изготовления), должен проводиться в соответствии с утвержденной процедурой отбора проб, если иное не указано в нормативном документе по качеству.

Процедура отбора проб должна соответствовать определенным целям отбора, виду испытаний и специфике отбираемых образцов.

При проведении процедуры отбора проб должны быть предусмотрены и учтены:

- план или схема отбора проб;

- объем и тип отбора проб;
- место и время отбора проб;
- извлечение и подготовка проб для испытаний;
- специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных и опасных лекарственных средств или материалов;
- перечень используемого оборудования для отбора проб;
- требования по очистке и хранению оборудования для отбора проб и др.;
- тип, характеристика и маркировка тары для хранения проб;
- параметры окружающей среды при отборе и подготовке проб для испытаний.

При формировании плана отбора проб необходимо принимать во внимание конкретные цели отбора проб, физико-химические, биологические и другие свойства исследуемого объекта, его однородность, стабильность, критичность, количество отбираемого образца; риски и последствия, связанные с ошибочными решениями по выбору плана отбора.

Отбору проб подлежат:

- лекарственные препараты (серия);
- промежуточная продукция на критических стадиях процесса производства/изготовления;
- вспомогательные вещества;
- упаковочные и печатные материалы.

ПРАВИЛА ОТБОРА ПРОБ

Пробы отбирают от генеральной совокупности (партии/серии), состоящей из выборочных единиц.

При отборе проб, характеризующих стадии технологического процесса производства (изготовления), генеральная совокупность устанавливается внутренними документами предприятия - производителя (изготовителя) лекарственных средств.

В процессе проведения отбора проб необходимо учитывать факторы, которые должны контролироваться с тем, чтобы обеспечить достоверность результатов испытаний.

Методика отбора должна предусматривать предотвращение загрязнения лекарственных средств и материалов, из которых отбираются пробы, самих отбираемых проб, а также других лекарственных средств, материалов и окружающей среды.

Методика отбора проб материалов при внутрипроизводственном процессе должна учитывать критические стадии процесса производства (изготовления) лекарственных средств и включать установленные контрольные точки отбора проб (емкости, места отбора и т.п.).

Не допускается отбор проб одновременно от двух и более наименований лекарственных средств или материалов, двух и более серий (партий) готовой продукции во избежание ошибок при отборе проб. К отбору от следующей серии (партии) готовой продукции или материалов можно приступать только после выполнения всей процедуры отбора от предыдущей серии (партии).

Перед отбором проб необходимо провести внешний осмотр каждой упаковочной единицы всей серии (партии) готовой продукции или материалов. При осмотре необходимо обратить внимание на соответствие упаковки, в которой находится готовая продукция или материалы и ее маркировки требованиям частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству, определить количество готовой продукции и материалов, целостность и наличие пломб на упаковке, правильность оформления сопроводительной документации и соответствия в ней данных серии (партии) готовой продукции или материалов, предназначенной для отбора проб.

Пробы отбирают только из неповрежденных, укупоренных и упакованных согласно частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству упаковочных единиц. Готовая продукция и материалы в поврежденной упаковке, не соответствующей требованиям частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству, должна быть отклонена.

Примечание. При соответствующем указании в документации предприятия-производителя допускается отбор проб от каждой единицы готовой продукции или материалов из поврежденной упаковки для проведения полного контроля качества анализируемых объектов.

МЕТОДЫ ОТБОРА ПРОБ

Случайный отбор проб. Пробы могут быть отобраны методом случайного отбора от установленного количества выборочных единиц при выборочном контроле, от каждой выборочной единицы при сплошном контроле или другим методом в соответствии с разработанным статистически обоснованным планом отбора.

Для осуществления случайного отбора проб необходимо последовательно пронумеровать каждую выборочную единицу, затем, воспользовавшись таблицей случайных чисел (или сгенерированными компьютером случайными числами), установить, из каких случайных выборочных единиц производить отбор необходимого количества проб.

Многоступенчатый отбор проб. При отсутствии указаний в частной фармакопейной статье при отборе образцов (проб, выборок) лекарственных средств для проведения их испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству проводят многоступенчатый отбор проб, считая при этом, что серия (партия) лекарственного средства является однородной продукцией. Аналогичным образом осуществляется отбор материалов.

При многоступенчатом отборе пробу образуют по ступеням и готовую продукцию или материалы в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из упаковочных единиц, отобранных в предыдущей ступени. Число ступеней определяется видом упаковки.

Например, если продукция в потребительской (вторичной) упаковке помещена в групповую упаковку, а затем и в транспортную тару, то возможен трехступенчатый отбор проб.

I ступень: отбор единиц транспортной тары (ящиков, коробок, мешков и др.),

II ступень: отбор упаковочных единиц групповой упаковки (коробок, пакетов, рулонов и др.).

III ступень: отбор продукции в потребительской (вторичной) упаковке (флаконов, туб, контурных упаковок и др.),

Для расчета количества отбираемых упаковочных единиц (N) на каждой ступени используют формулу для однородной продукции:

$$N = 0,4\sqrt{n}, (1)$$

где: n - общее количество упаковочных единиц данной ступени одной серии (партии).

Полученное в результате подсчета по формуле (1) дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа, оно должно быть не менее 3 и не более 30.

В случае недостаточного количества упаковочных единиц для проведения испытания повторно отбирают упаковочные единицы, как указано выше.

Из отобранных на последней ступени упаковочных единиц после контроля по внешнему виду берут пробу (выборку) для исследования лекарственного средства на соответствие требованиям частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству в количестве, необходимом для реализации определенной цели (с учетом испытания на микробиологическую чистоту, стерильность, испытания парентеральных и офтальмологических растворов на механические включения и т.п.).

Примечание. Для твердых дозированных лекарственных средств количество единиц образцов для проведения микробиологического контроля рассчитывают путем деления требуемого количества образца в граммах (50 г) на среднюю массу таблетки, драже, капсулы или суппозитория.

Если подлинность однородной продукции достоверна, то для расчета количества отбираемых упаковочных единиц следует использовать формулу:

$$N = 1 + \sqrt{n} . (2)$$

Полученное в результате подсчета по формуле (2) дробное число округляют в сторону увеличения или уменьшения до целого числа путем простого округления. Если упаковочных единиц 4 и менее, то отбираются все единицы.

Примечание. Не рекомендуется использовать формулу (2) при приемочном (входном) контроле материалов, предназначенных для производства лекарственных средств.

Если продукция неоднородная и/или получена из неизвестного источника, для расчета количества отбираемых упаковочных единиц можно использовать формулу:

$$N = 1,5\sqrt{n} . (3)$$

Полученное в результате подсчета по формуле (3) дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа.

Требования к отбору проб из нерасфасованных лекарственных средств и материалов.

Проба из нерасфасованных лекарственных средств или материалов должна представлять собой объединенные точечные пробы, взятые примерно в равных количествах, смешанные и при необходимости уменьшенные до массы (объема) образца, необходимой для испытания лекарственного средства или материалов на соответствие требованиям нормативного документа по качеству для реализации определенной цели.

Примечание. Если каждую точечную пробу анализируют по отдельности, то их массы (объемы) могут быть неодинаковыми, но не менее количества, определенного нормативным документом по качеству для конкретного вида испытаний.

Для отбора проб применяют пробоотборники, соответствующие физическому состоянию, виду упаковки продукции, изготовленные из материала, который не загрязняет продукцию и не

реагирует с ней. Вместимость пробоотборника должна быть достаточной для отбора всей точечной пробы, а его конструкция должна быть доступна для очистки. Используемые пробоотборники должны быть чистыми и сухими, в случае использования пробы для определения микробиологической чистоты - стерильными.

Отбор точечных проб проводят подходящим пробоотборником с разных уровней: верхнего, среднего и нижнего слоев каждой отобранной упаковочной единицы. Для отбора проб жидкостей их сначала тщательно перемешивают, в случае, если перемешивание затруднено (большие емкости), точечные пробы отбирают без перемешивания из разных слоев.

В случае отбора проб продукции для проверки ее однородности точечные пробы сыпучей, вязкой, гетерогенной и другой установленной продукции исследуют по отдельности и при внешнем осмотре убеждаются в однородности отобранных точечных проб.

Примечание. Признаками неоднородности могут быть различия по форме, размеру или цвету частиц в кристаллической, гранулированной или порошкообразной массе твердого вещества, влажные корки на гигроскопических веществах, обнаруженные твердые вещества в жидких субстанциях, расслоение жидких субстанций и др.

Если точечные пробы однородны, то их объединяют, тщательно перемешивая на чистой сухой поверхности или в подходящей емкости для получения объединенной пробы.

При необходимости для деления (уменьшения) объединенной пробы применяют обоснованные ручные или автоматизированные методы.

ТРЕБОВАНИЯ К ОТБОРУ ПРОБ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОТРЕБИТЕЛЬСКОЙ УПАКОВКЕ

Лекарственные препараты одной серии одного производителя, полученные от одного поставщика, можно считать однородными.

Выборка лекарственных препаратов должна состоять из ненарушенных упаковочных единиц.

Объем выборки лекарственных препаратов определяется целью отбора, требованиями метода испытания, видом лекарственной формы и другими факторами.

Отбор выборок лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей на конкретные лекарственные формы, на методы испытаний или в соответствии с требованиями нормативных документов по качеству.

УПАКОВКА, МАРКИРОВКА, ХРАНЕНИЕ ОТОБРАННЫХ ОБРАЗЦОВ

Отобранные образцы (конечная, финальная выборка) лекарственных средств и материалов помещают в подготовленную тару и/или упаковывают, при необходимости пломбируют или опечатывают на месте отбора.

Упаковка должна обеспечивать пригодность пробы для проведения последующих испытаний и не изменять исследуемые показатели качества при транспортировании и хранении.

Отбор проб нерасфасованной продукции или материалов должен осуществляться в стерильную тару.

Пробы, прошедшие отбор, должны соответствующим образом идентифицироваться с использованием единой маркировки и оформляться актом отбора или другим документом, включающим дату, время и место отбора, условия окружающей среды при отборе, фамилию, имя

и отчество лица, проводившего отбор, и другую необходимую информацию.

До и после проведения испытаний пробы должны храниться в отдельном помещении в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству на лекарственные средства или материалы. Условия в помещении должны обеспечивать сохранность проб в течение срока хранения.

Упаковочные единицы, из которых были отобраны пробы, должны быть аккуратно вскрыты и закрыты, на них должна быть нанесена маркировка, показывающая, что из этой упаковки (тары) были взяты пробы, и уточнено оставшееся количество анализируемого объекта.

Если для отбора пробы был сделан прокол упаковки, то после отбора необходимо запечатать место прокола и промаркировать.

Требования к помещениям для отбора проб, оборудованию и персоналу

Все операции, связанные с отбором проб, следует выполнять должным образом в отдельном помещении или специально отведенном месте с использованием надлежащего оборудования и инструментов для отбора проб. Используемое при отборе проб испытательное оборудование и средства измерений должны пройти в установленном порядке аттестацию или поверку.

Персонал, выполняющий отбор проб, должен иметь соответствующую подготовку.

Документация по процедуре отбора проб должна находиться в местах отбора проб и быть доступной для персонала.

Перед отбором проб персонал, ответственный за отбор, должен изучить необходимую информацию, связанную с техникой безопасности и охраной своего здоровья, содержащую необходимые меры предосторожности и требования к персоналу по отбору проб и окружающей среде.

Персонал, занятый отбором проб, должен строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

Пробоотборщики должны носить соответствующую защитную одежду, специальную обувь для выполнения задания, используя при необходимости перчатки, фартуки, очки, респираторы и другие средства индивидуальной защиты.

При отборе проб запрещается принимать пищу, пить, курить, а также хранить еду, средства для курения в специальной одежде или месте отбора проб.

При отборе проб необходимо соблюдать меры предосторожности и требования безопасности, учитывая токсичность, огне- и взрывоопасность, гигроскопичность и другие свойства продукции, а также меры, направленные на предохранение отбираемых проб от повреждения и загрязнения во время работы с ними, требования к их упаковке, транспортированию, складированию и хранению с учетом требований и методов последующих испытаний.

При отборе проб лекарственных средств и материалов, относящихся к наркотическим средствам, психотропным веществам и их прекурсорам, следует принимать к руководству действующие законодательные документы Евразийского экономического союза.

Лица, ответственные за отбор проб, должны иметь безопасный доступ и выход из зоны отбора проб и места хранения образцов. Помещения хранения образцов должны иметь надлежащее освещение, вентиляцию, внутреннюю организацию, соответствующую требованиям

безопасности, связанным с характером отобранных образцов продукции.

Необходимо принимать меры для предотвращения обрушения сложенных вместе в большом количестве упаковок.

2.1.8. МЕТОДЫ ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

201080001-2019

2.1.8.1. Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте

Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте представляет собой остаток, полученный после извлечения сульфатной или общей золы хлороводородной кислотой в пересчете на 100 г сырья.

К остатку в тигле, полученному после определения сульфатной или общей золы, прибавляют 15 мл воды Р и 10 мл хлороводородной кислоты Р, накрывают тигель часовым стеклом и осторожно кипятят в течение 10 мин, охлаждают и фильтруют через беззольный фильтр. Остаток промывают горячей водой до нейтрального значения рН фильтрата, сушат, а затем прокаливают при температуре красного каления, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Прокаливают до достижения разницы между массами двух последовательных взвешиваний не более 0,5 мг.

201080002-2019

2.1.8.2. Посторонние примеси

Лекарственное растительное сырье не должно быть поражено плесенью. В лекарственном растительном сырье возможно присутствие посторонних примесей, которые разделяют на допустимые и недопустимые примеси.

К допустимым примесям относят:

- части сырья, изменившей окраску, присущую данному виду лекарственного растительного сырья/препарата (побуревшие, почерневшие, выцветшие и т.д.);
- другие части растения, не соответствующие установленному описанию сырья;
- органическую примесь (части других неядовитых растений);
- минеральную примесь (земля, песок, камешки).

К недопустимым примесям относят:

- стекло;
- помет грызунов и птиц;
- части ядовитых растений;
- вредители, попадающие в сырье при заготовке, переработке и хранении.

ВЫСУШЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Отбор проб и подготовка образцов. В соответствии с требованиями общей статьи. Лекарственное растительное сырье: отбор проб и подготовка образцов.

Определение допустимых примесей. Навеску от 100 г до 500 г сырья или в соответствии с

указаниями в частной фармакопейной статье его минимальное количество распределяют тонким слоем. Допустимые примеси определяют невооруженным глазом или с помощью лупы (6Ч), отделяют, взвешивают и рассчитывают их содержание в процентах,

СВЕЖЕСОБРАННЫЕ РАСТЕНИЯ

При неприменимости общей статьи Лекарственное растительное сырье: отбор проб и подготовка образцов используют один из следующих методов: **метод А**, если испытание может быть проведено для всей партии; **метод В**, если испытание не может быть проведено для всей партии.

МЕТОД А

Отбор проб и подготовка образцов. Испытание проводят для всей партии.

Определение допустимых примесей. Партию распределяют тонким слоем и определяют допустимые примеси невооруженным глазом или с помощью лупы (6х), отделяют, взвешивают и рассчитывают их содержание в процентах,

МЕТОД В

Отбор проб и подготовка образцов. При невозможности проверить всю партию, выполняют следующее.

Объединенная проба. Объединенную пробу готовят в соответствии с указаниями общей статьи. Лекарственное растительное сырье: отбор проб и подготовка образцов.

Испытуемая проба. Используют объединенную пробу или, если она больше 1 кг, уменьшают до массы 500 - 1000 г подходящим методом, обеспечивающим репрезентативность объединенной пробы.

Определение допустимых примесей. Используют пробу или ее минимальное количество, указанное в частной фармакопейной статье, которую распределяют тонким слоем и определяют допустимые примеси невооруженным глазом или с помощью лупы (6 Ч), отделяют, взвешивают и рассчитывают их содержание в процентах.

Определение минеральной примеси в лекарственном растительном сырье, измельченном в порошок. Испытуемую пробу взвешивают с погрешностью +/- 0,01 г, затем помещают в стеклянный стакан вместимостью 1000 мл, прибавляют 200 мл воды Р. Для устранения комочков из слипшихся частиц, содержимое размешивают до полного смачивания сырья/препарата, равномерно распределяя в объеме жидкости и выдерживают в течение 3 - 5 мин. После оседания минеральной примеси воду со взвешенными частицами быстро (не давая разбухнуть частицам сырья) сливают с осадка. Осадок в стакане несколько раз промывают водой Р до полного удаления взвешенных частиц сырья. По окончании промывания в стакане должен остаться осадок минеральной примеси с минимальным количеством воды. Осадок в стакане сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С до приобретения осадком сыпучести. Высушенный осадок (минеральную примесь) охлаждают и взвешивают с погрешностью +/- 0,01 г. Рассчитывают содержание минеральной примеси в процентах.

Как правило, содержание органической примеси должно быть не более 1%, минеральной примеси - не более 1%.

201080003-2019

2.1.8.3. Устьица и устьичный индекс

УСТЬИЦА

Различают несколько типов устьиц, определяемых по форме и расположению околоустьичных клеток (см. рисунок 2.1.8.3.-1).

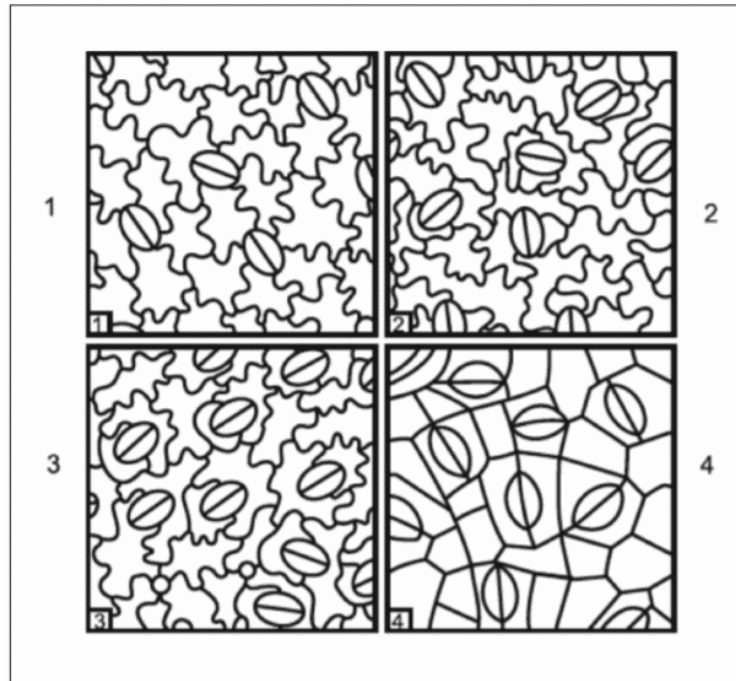


Рисунок 2.1.8.3.-1. - Типы устьиц.

1. Аномоцитный (беспорядочно-клеточный) тип: в большинстве случаев устьица окружены неопределенным числом клеток, не отличающихся от клеток эпидермиса.

2. Анизоцитный (неравно-клеточный) тип: устьица обычно окружены тремя околоустьичными клетками, одна из которых значительно меньше остальных.

3. Диацитный (скрещенно-клеточный) тип: устьица окружены двумя околоустьичными клетками, смежные стенки которых перпендикулярны устьичной щели.

4. Парацитный (параллельно-клеточный) тип: с каждой стороны устьица параллельно-продольной оси расположены по одной или более околоустьичных клеток.

УСТЬИЧНЫЙ ИНДЕКС

$$\text{Устьичный индекс} = \frac{100 \cdot S}{E + S}$$

где: S - число устьиц на данной площади листа;

E - число эпидермальных клеток (включая трихомы) на данной площади листа.

Для каждого образца листа делают не менее 10 определений и рассчитывают среднее значение.

2.1.8.4. Коэффициент набухания

Коэффициентом набухания называют объем в миллилитрах, занимаемый 1,0 г лекарственного растительного сырья, включая прилипшую слизь, после набухания в водном растворе в течение 4 ч.

1,0 г лекарственного растительного сырья, цельного или измельченного, в соответствии с указаниями в частной статье помещают в градуированный цилиндр с притертой пробкой вместимостью 25 мл, высотой 125 +/- 5 мм и ценой деления 0,5 мл. При отсутствии других указаний в частной статье образец смачивают 1,0 мл спирта Р, прибавляют 25 мл воды Р, закрывают цилиндр, энергично встряхивают через каждые 10 мин в течение 1 ч. Затем выдерживают в течение 3 ч. Через 90 мин после начала испытания сливают максимально возможное количество жидкости вместе с частицами сырья, плавающими на поверхности, путем вращения цилиндра вокруг вертикальной оси. Измеряют объем, занимаемый сырьем, включая прилипшую слизь. Параллельно проводят три испытания.

Коэффициент набухания рассчитывают как среднее значение трех определений.

201080005-2019

2.1.8.5. Вода в эфирных маслах

10 капель эфирного масла смешивают с 1 мл углерода дисульфида Р. Раствор должен быть прозрачным при стоянии.

201080006-2019

2.1.8.6. Посторонние эфиры в эфирных маслах

1 мл эфирного масла нагревают в течение 2 мин на водяной бане с 3,0 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л калия гидроксида Р в спирте Р. Не должно происходить образования кристаллов в течение 30 мин, даже при охлаждении.

201080007-2019

2.1.8.7. Жирные и минеральные масла в эфирных маслах

Определение жирных и минеральных масел может быть проведено по следующим методикам:

а) одну каплю эфирного масла наносят на фильтровальную бумагу. Капля должна полностью испариться в течение 24 ч, не оставляя полупрозрачного или жирного пятна;

б) 1 мл эфирного масла встряхивают в пробирке вместимостью 20 мл с 10 мл 96% этанола Р, не должно наблюдаться помутнения раствора и образования жирных капель.

201080008-2019

2.1.8.8. Запах и вкус эфирных масел

Для определения запаха и вкуса эфирных масел могут быть использованы следующие методики:

а) смесь трех капель эфирного масла и 5 мл 90% этанола Р перемешивают с 10 г измельченной в порошок сахарозы Р. Вкус и запах должны быть такими же, как и у растения или части растения, из которых получено эфирное масло;

б) две капли (около 0,1 мл) эфирного масла наносят на полоску фильтровальной бумаги длиной 12 см и шириной 5 см и сравнивают его запах с запахом стандартного образца через каждые 15 мин. Запах эфирного масла не должен отличаться от запаха стандартного образца в течение 1 ч.

201080009-2019

2.1.8.9. Остаток после выпаривания эфирных масел

Остаток после выпаривания эфирного масла представляет собой содержание эфирного масла в процентах, оставшегося после выпаривания на водяной бане в приведенных ниже условиях.

Прибор (см. рисунок 2.1.8.9.-1) включает:

- водяную баню с крышкой, имеющей отверстие диаметром 70 мм;
- выпарительную чашку, изготовленную из термостойкого стекла, инертного по отношению к содержимому чашки;
- эксикатор.

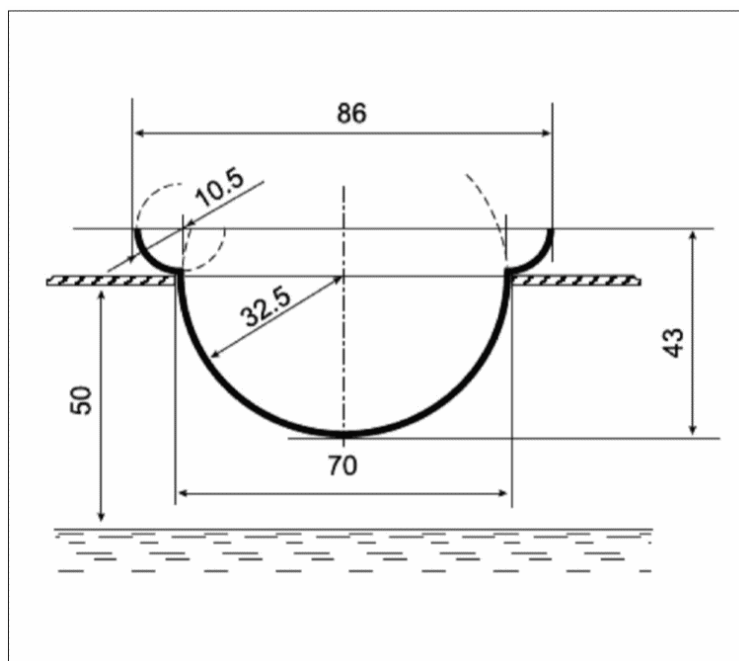


Рисунок 2.1.8.9.-1. - Схема прибора для выпаривания эфирных масел (размеры в миллиметрах)

Методика. Выпарительную чашку нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье взвешивают 5,00 г эфирного масла (при содержании в масле нелетучего остатка свыше 8% может быть указана меньшая навеска) в выпарительной чашке нагревают на интенсивно кипящей водяной бане в вытяжном шкафу в течение указанного времени. Чашку помещают в эксикатор, охлаждают и взвешивают,

Во время испытания уровень воды в бане должен быть примерно на 50 мм ниже уровня крышки.

201080010-2019

2.1.8.10. Растворимость эфирных масел в спирте

1,0 мл эфирного масла помещают в цилиндр вместимостью 25 мл или 30 мл с притертой пробкой. Цилиндр помещают в термостат при температуре $20 \pm 0,2$ °С. Из бюретки вместимостью не менее 20 мл прибавляют по 0,1 мл спирта, концентрация которого указана в частной фармакопейной статье, до образования раствора, затем при постоянном и энергичном встряхивании добавляют порциями по 0,5 мл до общего объема 20 мл. Отмечают объем добавленного спирта в момент образования прозрачного раствора или, если раствор становится мутным или опалесцирующим до того, как добавлено 20 мл спирта, отмечают объем спирта, при прибавлении которого наблюдается помутнение или опалесценция раствора и, в случае применимости объем спирта, при добавлении которого мутность или опалесценция исчезает.

Если при добавлении 20 мл спирта заданной концентрации не получают прозрачный раствор, испытание повторяют, используя спирт большей концентрации.

Считают, что эфирное масло "растворимо в объеме спирта V или большем объеме спирта концентрации t ", если раствор, прозрачный в объеме V , остается таким же прозрачным по сравнению с неразбавленным маслом после дальнейшего постепенного прибавления спирта той же концентрации в целом до 20 объемов.

Считают, что эфирное масло "растворимо в объеме спирта V или большем объеме спирта концентрации t , который мутнеет при разбавлении", если раствор, прозрачный в объеме V , становится непрозрачным в объеме V_1 (V_1 меньше 20) и остается таким же после постепенного прибавления спирта той же концентрации в целом до 20 объемов.

Эфирное масло считают "растворимым в объеме спирта V заданной концентрации t с помутнением в пределах между объемами V_1 и V_2 ", если раствор, прозрачный в объеме V , становится непрозрачным в объеме V_1 (V_1 меньше 20) и остается таким же при постепенном добавлении спирта той же концентрации до объема спирта V_2 (V_2 меньше 20), а затем становится прозрачным,

Эфирное масло считают "растворимым с опалесценцией", если спиртовой раствор приобретает такой же голубоватый оттенок, что и свежеприготовленный стандарт опалесценции, Приготовление стандарта опалесценции: смешивают 0,5 мл раствора серебра нитрата Р2 и 0,05 мл азотной кислоты Р, затем прибавляют 50 мл раствора 12 мг/л натрия хлорида Р, перемешивают и оставляют на 5 мин в защищенном от света месте.

201080011-2019

2.1.8.11. Количественное определение 1,8-цинеола в эфирных маслах

В сухой пробирке взвешивают 3,00 г масла, предварительно высушенного над натрия сульфатом безводным Р, прибавляют 2,10 г расплавленного крезола Р. Пробирку помещают в прибор для определения температуры затвердевания (2.1.2.17) и охлаждают при постоянном перемешивании.

С момента начала кристаллизации наблюдается небольшое повышение температуры. Отмечают наиболее высокую температуру кристаллизации (t_1).

Таблица 2.8.11.-1. - Содержание цинеола, соответствующее наиболее высокой наблюдаемой температуре кристаллизации

t (°С)	Цинеол %	t (°С)	Цинеол %	t (°С)	Цинеол %	t (°С)	Цинеол %
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

	(м/м)		(м/м)		(м/м)		(м/м)
24	45,5	31	56,0	40	67,0	48	82,0
25	47,0	33	57,0	41	68,5	49	84,0
26	48,5	34	58,5	42	70,0	50	86,0
27	49,5	35	60,0	43	72,5	51	88,5
28	50,5	36	61,0	44	74,0	52	91,0
29	52,0	37	62,5	45	76,0	53	93,5
30	53,5	38	63,5	46	78,0	54	96,0
31	54,5	39	65,0	47	80,0	55	99,0

Расплавляют смесь на водяной бане при температуре, не превышающей температуру t_1 более чем на 5 °С, а затем помещают пробирку в прибор, в котором поддерживают температуру на 5 °С ниже температуры t_1 . Как только начнется кристаллизация или температура смеси упадет на 3 °С ниже температуры t_1 , смесь начинают постоянно перемешивать. Отмечают наиболее высокую температуру, при которой смесь кристаллизуется t_2 . Операцию повторяют до тех пор, пока разница между двумя наиболее высокими значениями, полученными для температуры t_2 , не будет превышать 0,2 °С. При переохлаждении смеси кристаллизацию вызывают добавлением небольшого кристалла комплекса, состоящего из 3,00 г цинеола Р и 2,10 г расплавленного крезоло Р. Если температура t_2 ниже 27,4 °С, определение повторяют после добавления 5,10 г комплекса.

Содержание цинеола, соответствующее наиболее высокой наблюдаемой температуре (t_2), приведено в [таблице 2.1.8.11.-1](#).

При добавлении 5,10 г комплекса содержание цинеола в процентах (м/м) рассчитывают по формуле:

$$2 \cdot (A - 50),$$

где: А - значение, найденное в [таблице 2.1.8.11.-1](#).

Содержание цинеола, соответствующее наиболее высокой наблюдаемой температуре (t_2), определяют, при необходимости, путем интерполяции.

201080012-2019

2.1.8.12. Эфирные масла в лекарственном растительном сырье

Определение эфирных масел в лекарственном растительном сырье проводят путем дистилляции с водяным паром в специальных приборах в условиях, описанных ниже.

МЕТОДИКА 1

Дистиллят собирают в градуированную трубку, используя ксилол для поглощения эфирного масла, водная фаза автоматически возвращается в колбу для дистилляции.

Прибор. Прибор состоит из следующих частей:

(а) подходящей круглодонной колбы с коротким шлифованным горлом с внутренним

(г) вертикального штатива с горизонтальным кольцом, покрытым изоляционным материалом.

Методика. Используют тщательно очищенный прибор. Количественное определение проводят в зависимости от природы лекарственного растительного сырья. Указанный в частной фармакопейной статье объем перегоняемой жидкости вместе с несколькими кусочками пористого фарфора помещают в колбу, которую затем присоединяют к конденсирующей системе. Через воронкообразное расширение О приливают воду Р до достижения уровня Б. Вынимают пробку Л' и добавляют указанное в частной фармакопейной статье количество ксилола Р с помощью пипетки, опустив ее кончик на дно трубки Л. Трубку Л закрывают пробкой Л', убедившись, что отверстия совмещены. Жидкость нагревают в колбе до кипения и устанавливают скорость дистилляции 2 - 3 мл/мин при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Для определения скорости дистилляции в процессе испытания уровень воды понижают с помощью трехходового крана до понижения мениска до нижней отметки (а) (см. рисунок 2.1.8.12.-2). Закрывают кран и засекают время, необходимое для достижения жидкостью уровня верхней отметки (б). Открывают кран и продолжают дистилляцию, регулируя скорость дистилляции изменением температуры нагревания. Через 30 мин прекращают нагревание и по истечении не менее 10 мин определяют объем ксилола в градуированной трубке.

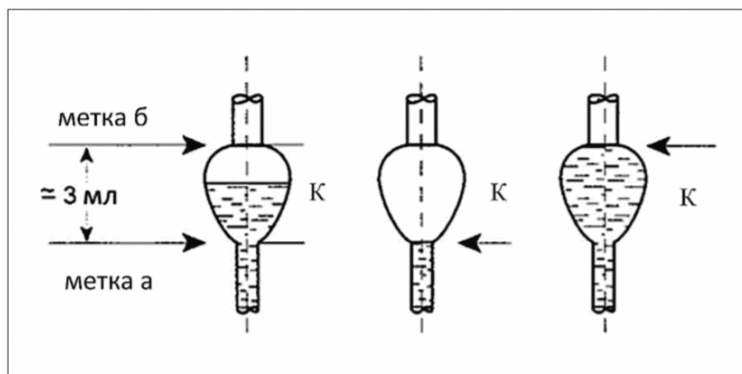


Рисунок 2.1.8.12.-2.

Помещают в колбу указанное в частной фармакопейной статье количество сырья и продолжают дистилляцию, как описано выше, с указанными скоростью дистилляции и временем. Прекращают нагревание, по истечении 10 мин определяют объем жидкости, собравшейся в градуированной трубке, вычитая из его значения ранее определенное значение объема ксилола. Полученная разность представляет собой количество эфирного масла в массе взятого сырья. Результат рассчитывают в миллилитрах на килограмм сырья.

При использовании эфирного масла для других аналитических целей смесь ксилола и эфирного масла, не содержащая воды, может быть извлечена следующим образом: вынимают пробку Л и вносят 0.1 мл раствора 1 г/л натрия флуоресцеината Р и 0,5 мл воды Р. С помощью трехходового крана смесь ксилола и эфирного масла спускают в шарообразное расширение М и оставляют на 5 мин, затем медленно спускают ее до уровня крана Н. Кран открывают против часовой стрелки таким образом, чтобы вода вытекала из соединительной трубки БН. Трубку промывают ацетоном Р и небольшим количеством толуола Р, вводимых через воронкообразное расширение О. Поворачивают кран против часовой стрелки и сливают смесь ксилола и эфирного масла в подходящий сосуд.

МЕТОДИКА 2

Для определения эфирного масла используют прибор, приведенный на рисунке 2.1.8.12.-3.

Навеску измельченного сырья помещают в широкогорлую круглодонную колбу (А) вместимостью 1000 мл, прибавляют 300 мл воды Р и закрывают резиновой пробкой (Б) с обратным холодильником (В). В пробке снизу укрепляют металлические крючки, на которые с помощью тонкой проволоки подвешивают градуированный приемник (Г) таким образом, чтобы конец холодильника находился над воронкообразным расширением приемника, не касаясь его. Приемник должен свободно помещаться в горле колбы, не касаясь стенок, и отстоять от уровня воды не менее чем на 50 мм. Цена деления градуированной части приемника 0,025 мл. Колбу с содержимым нагревают и кипятят в течение времени, указанного в частной фармакопейной статье.

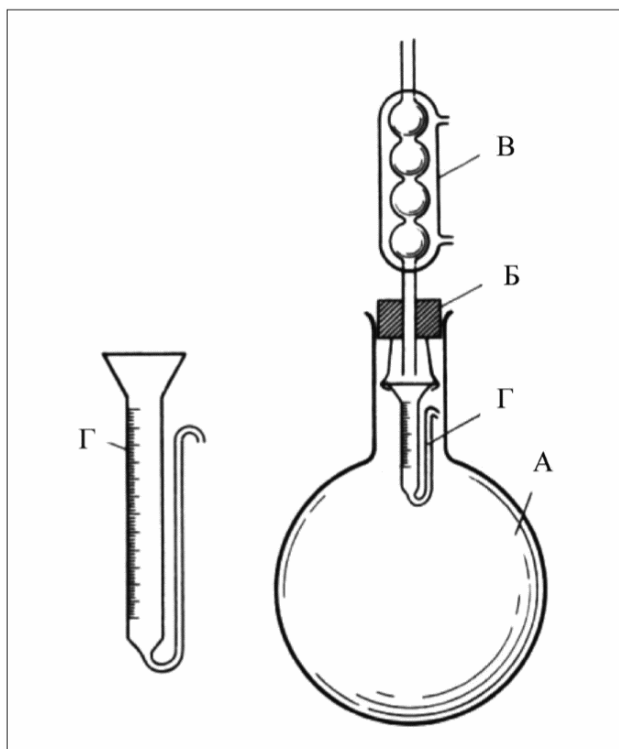


Рисунок 2.1.8.12.-3. - Прибор для определения содержания эфирного масла по методике 1

Объем масла в градуированной части приемника измеряют после окончания дистилляции и охлаждения прибора до комнатной температуры. После 6 - 8 определений холодильник и градуированный приемник необходимо промыть последовательно ацетоном Р и водой Р.

Содержание эфирного масла в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле:

$$\frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}$$

где: V - объем эфирного масла в миллилитрах;

m - навеска сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

МЕТОДИКА 3

Для определения эфирного масла используют прибор, приведенный на рисунке 2.1.8.12.-4. Прибор состоит из круглодонной колбы (А) вместимостью 1000 мл, паропроводной изогнутой

трубки (Б), холодильника (В), градуированной трубки (Г), оканчивающейся внизу спускным краном (Д) и сливной трубкой (Е). Верхняя часть приемника имеет расширение (Ж) с боковой трубкой (З), которая служит для внесения растворителя эфирного масла в дистиллят и сообщения внутренней части прибора с атмосферой. Колбу и паропроводную трубку соединяют через шлиф. Градуированная трубка имеет цену деления 0,02 мл. Для заполнения прибора водой используют резиновую трубку (И) длиной 450 мм с внутренним диаметром 4,5 - 5 мм и воронку (К) диаметром 30 - 40 мм.

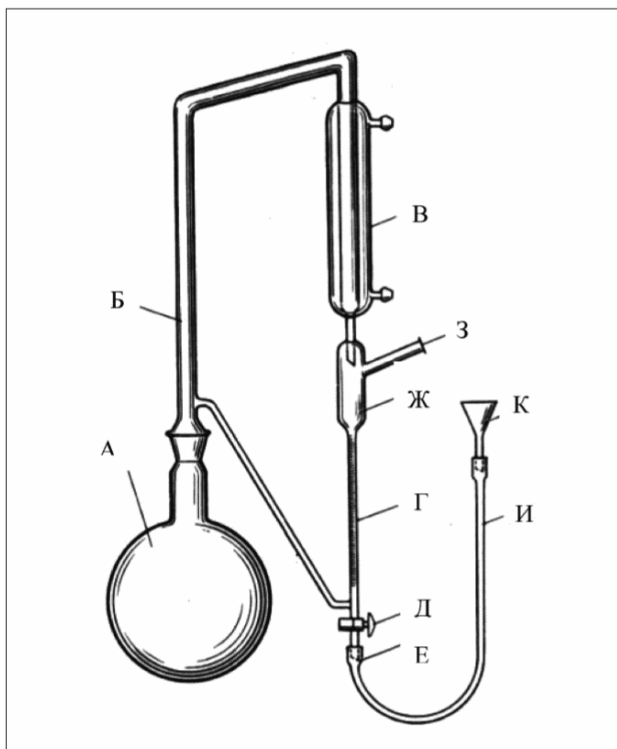


Рисунок 2.1.8.12.-4. - Прибор для определения содержания эфирного масла по методикам 3 и 4

Перед каждым определением через прибор пропускают пар в течение 15 - 20 мин. После 6 - 8 определений прибор необходимо промыть последовательно ацетоном Р и водой Р.

Навеску измельченного сырья помещают в колбу, прибавляют 300 мл воды Р. Колбу присоединяют к паропроводной трубке, заполняют водой градуированную и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой. Колбу нагревают и кипятят с интенсивностью, при которой скорость стекания дистиллята составляет 60 - 65 капель/мин в течение времени, указанного в частной фармакопейной статье.

Через 5 мин после окончания дистилляции открывают кран, постепенно спуская дистиллят таким образом, чтобы эфирное масло заняло градуированную часть трубки приемника, и через 5 мин измеряют объем масла.

Содержание эфирного масла в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле:

$$\frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)'}$$

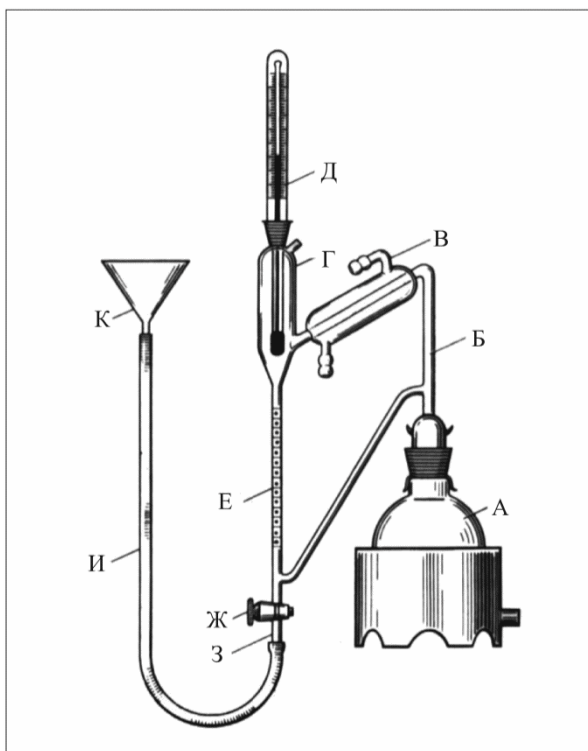
где: V - объем эфирного масла в миллилитрах;

m - навеска сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

МЕТОДИКА 4

Для определения эфирного масла используют прибор, приведенный на рисунке 2.1.8.12.-5. Навеску измельченного сырья помещают в колбу, прибавляют 300 мл воды Р. Колбу присоединяют к паропроводной трубке, заполняют водой градуированную и сливную трубки через кран при помощи резиновой трубки, оканчивающейся воронкой. Через боковую трубку при помощи пипетки вливают в приемник точный объем декалина (около 0,5 мл), опуская для этого уровень жидкости в градуированную часть трубки. Далее поступают в соответствии с указаниями, приведенными в [методике 3](#).



2.1.8.12.-5. - Прибор для определения содержания эфирного масла по методике 5

Содержание эфирного масла в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле:

$$\frac{(V - V_1) \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}$$

где: V - объем раствора масла в декалине в миллилитрах;

V₁ - объем декалина в миллилитрах;

m - навеска сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

МЕТОДИКА 5

Для определения эфирного масла используют прибор, приведенный на [рисунке 2.1.8.12.-5](#). Прибор состоит из круглодонной колбы с коротким горлом (А) вместимостью 1000 мл,

паропроводной трубки (Б), холодильника (В), отстойника (Г) с термометром до 100 °С (Д), ртутный шарик которого находится на уровне отверстия холодильника, градуированной трубки (Е) с ценой деления 0,001 мл, спускного крана (Ж) и сливной трубки (З). Для заполнения прибора водой Р используют резиновую трубку (И) длиной 450 мм с внутренним диаметром 4,5 - 5 мм и воронку диаметром 30 - 40 мм.

Перед каждым определением через прибор пропускают пар в течение 15 - 20 мин. После 6 - 8 определений прибор необходимо промыть последовательно ацетоном Р и водой Р.

Навеску измельченного сырья помещают в колбу, прибавляют необходимое количество воды Р. Колбу соединяют с паропроводной трубкой, заполняют водой Р градуированную трубку и сливную трубку, оканчивающуюся воронкой, до тех пор, пока в нижней воронкообразной части отстойника не наберется слой воды высотой 8 - 12 мм. Во время дистилляции данный уровень воды должен оставаться без изменения. Колбу нагревают и кипятят в течение времени, указанного в частной фармакопейной статье. Во время дистилляции температура в отстойнике не должна превышать 25 °С. Через 5 мин после окончания дистилляции открывают кран, постепенно спуская дистиллят таким образом, чтобы эфирное масло заполнило градуированную часть трубки. Через 5 мин измеряют объем эфирного масла.

Содержание эфирного масла в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывают по формуле:

$$\frac{V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)'} ,$$

где: V - объем эфирного масла в миллилитрах;

m - навеска сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании в процентах.

201080013-2019

2.1.8.13. Дубильные вещества в лекарственном растительном сырье, растительной фармацевтической субстанции и лекарственных растительных препаратах

Все процессы экстракции и разбавления проводят в защищенном от света месте.

МЕТОД А

При анализе лекарственного растительного сырья или сухого экстракта, указанное в частной фармакопейной статье количество измельченного сырья или экстракта помещают в круглодонную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 150 мл воды Р, нагревают на водяной бане в течение 30 мин, затем охлаждают под проточной водой и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл. Круглодонную колбу ополаскивают водой Р, промывные воды переносят в ту же мерную колбу и содержимое колбы доводят водой Р до объема 250,0 мл. После осаждения твердых частиц жидкость фильтруют через бумажный фильтр диаметром 125 мм, отбрасывая первые 50 мл фильтрата.

При анализе жидкого экстракта или настойки указанное в частной фармакопейной статье количество жидкого экстракта или настойки доводят водой Р до объема 250 мл. Смесь фильтруют через бумажный фильтр диаметром 125 мм, отбрасывая первые 50 мл фильтрата.

Испытуемый раствор (а). Общие полифенолы. 5,0 мл фильтрата доводят водой Р до объема 25,0 мл. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл реактива

фосфорномолибденово-вольфрамового Р, 10,0 мл воды Р, перемешивают и доводят раствором 290 г/л натрия карбоната Р до объема 25,0 мл. Через 30 мин измеряют оптическую плотность (A_1) полученного раствора при длине волны 760 нм (2.1.2.24), используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Испытуемый раствор (б). Полифенолы, не адсорбированные кожным порошком. К 10,0 мл фильтрата прибавляют 0,10 г СО кожного порошка и энергично встряхивают в течение 60 мин, фильтруют, затем 5,0 мл фильтрата доводят водой Р до объема 25,0 мл. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл фосфорномолибденово-вольфрамового Р 10,0 мл воды Р, перемешивают и доводят раствором 290 г/л натрия карбоната Р до объема 25,0 мл. Через 30 мин измеряют оптическую плотность (A_2) полученного раствора при длине волны 760 нм (2.1.2.24), используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Раствор сравнения. Непосредственно перед использованием 50,0 мг пирогаллола Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 2,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл реактива фосфорномолибденово-вольфрамового Р, 10,0 мл воды Р, перемешивают и доводят раствором 290 г/л натрия карбоната Р до объема 25,0 мл. Через 30 мин измеряют оптическую плотность (A_3) полученного раствора при длине волны 760 нм (2.1.2.24), используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Содержание дубильных веществ в пересчете на пирогаллол в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{62,5 \cdot (A_1 - A_2) \cdot m_2}{A_3 \cdot m_1}$$

где: A_1 - оптическая плотность испытуемого раствора (а);

A_2 - оптическая плотность испытуемого раствора (б);

A_3 - оптическая плотность раствора сравнения;

m_1 - навеска испытуемого образца в граммах;

m_2 - навеска пирогаллола в граммах.

МЕТОД Б

2,0 г измельченного лекарственного растительного сырья помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, заливают кипящей водой Р и кипятят с обратным холодильником на электрической плитке с закрытой спиралью в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Полученное извлечение охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через ватный тампон в мерную колбу вместимостью 250 мл, избегая попадания в нее частиц растительного сырья, доводят объем извлечения водой Р до 25,0 мл и перемешивают. 25,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 500,0 мл воды Р, 25 мл индигосульфокислоты раствора Р и титруют при постоянном перемешивании 0,02 М раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт, используя вместо 25,0 мл фильтрата 25,0 мл воды Р.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин.

Содержание дубильных веществ в пересчете на танин в абсолютно сухом сырье в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{(V_1 - V_2) \cdot 0,004157 \cdot 100000}{m \cdot (100 - W)},$$

где: V_1 - объем 0,02 М раствора калия перманганата, израсходованный на титрование извлечения, в миллилитрах;

V_2 - объем 0,02 М раствора калия перманганата, израсходованный на титрование в контрольном опыте, в миллилитрах;

m - навеска лекарственного растительного сырья в граммах;

W - потеря в массе при высушивании лекарственного растительного сырья в граммах.

201080014-2019

2.1.8.14. Показатель горечи

Требования данной статьи имеют рекомендательный характер.

Показатель горечи представляет собой величину, обратную разведению вещества, жидкости или экстракта, при котором все еще ощущается вкус горечи. Показатель горечи определяют сравнением с хинина гидрохлоридом, показатель горечи которого принят, равным 200 000.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОПРАВочНОГО КОЭФФИЦИЕНТА

Испытание рекомендуется проводить в группе не менее шести человек. Перед его началом следует прополоскать полость рта водой Р.

При испытании горечи для коррекции индивидуальной чувствительности вкуса определяют индивидуальный поправочный коэффициент (для каждого человека).

Основной раствор. 0,100 г хинина гидрохлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл, 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл.

Раствор сравнения. Готовят серию разведений, помещая в первую пробирку 3,6 мл основного раствора, а затем, увеличивая объем в последующих пробирках каждый раз на 0,2 мл, доводят объем основного раствора в последней пробирке до 5,8 мл. Объем раствора в каждой пробирке доводят водой Р до 10,0 мл.

Вкус горечи определяют в порядке разведения, начиная с наименьшей концентрации. Набирают в рот 10,0 мл самого слабого раствора, перемещая его с одной стороны на другую и по нижней поверхности языка в течение 30 с. При отсутствии вкуса горечи раствор выплевывают, через 1 мин рот ополаскивают водой Р. По истечении 10 мин используют следующее разведение в порядке повышения концентрации.

Индивидуальный поправочный коэффициент k рассчитывают по формуле:

$$\frac{V}{5},$$

где: V - объем основного раствора, вкус горечи которого определяется в растворе с наименьшей

концентрацией при разведении, в миллилитрах.

Лица, не способные определить вкус горечи в растворе сравнения, приготовленного из 5,8 мл основного раствора, должны быть исключены из группы.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИСПЫТУЕМОГО ОБРАЗЦА

При необходимости образец растирают в порошок. К 1,0 г испытуемого образца прибавляют 100 мл кипящей воды Р, нагревают на водяной бане в течение 30 мин при постоянном перемешивании, охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 100 мл. Смесь энергично встряхивают и фильтруют, отбрасывая первые 2 мл фильтрата. Фильтрат обозначают С-1, его степень разведения (СР) равна 100.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ГОРЕЧИ

Испытуемые растворы:

10,0 мл раствора С-1 разводят водой Р до 100 мл: С-2	(СР = 1000)
10,0 мл раствора С-2 разводят водой Р до 100 мл: С-3	(СР = 10 000)
20,0 мл раствора С-3 разводят водой Р до 100 мл: С-3А	(СР = 50 000)
10,0 мл раствора С-3 разводят водой Р до 100 мл: С-4	(СР = 100 000)

Начиная с разведения С-4, индивидуально определяется раствор той степени разведения, при котором ощущается горечь. Данный раствор обозначают буквой Д, а его СР - буквой У.

Исходя из раствора Д, готовят следующую последовательность разведений:

Раствор Д (мл)	1,2	1,5	2,0	3,0	6,0	8,0
Вода Р (мл)	8,8	8,5	8,0	7,0	4,0	2,0

Определяют количество миллилитров раствора Д, которое при разведении водой Р до 10,0 мл имеет вкус горечи (Х).

Индивидуальный показатель горечи рассчитывают по формуле:

$$\left(\frac{Y \cdot k}{X \cdot 0,1} \right).$$

Показатель горечи испытуемого образца рассчитывают как среднее значение индивидуальных показателей горечи.

201080015-2019

2.1.8.15. Сухой остаток экстрактов

В плоскодонную чашку диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм помещают 2,00 г или 2,0 мл экстракта, упаривают досуха на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч, охлаждают в эксикаторе над фосфора (V) оксидом Р или силикагелем безводным Р и взвешивают. Результат рассчитывают в массовых процентах (м/м) или граммах на литр.

2.1.8.16. Потеря в массе при высушивании экстрактов

В плоскодонной чашке или открытом бюксе диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм, предварительно высушенных до постоянной массы и взвешенных в условиях проведения испытания, взвешивают 0,50 г экстракта, сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 3 ч, охлаждают в эксикаторе над фосфора (V) оксидом Р или силикагелем безводным Р и взвешивают. Результат рассчитывают в процентах (м/м).

201080017-2019

2.1.8.17. Микроскопическое и микрохимическое исследование лекарственного растительного сырья

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к проведению микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья.

Техника приготовления микроскопических препаратов из лекарственного растительного сырья зависит от морфологической группы исследуемого объекта, а также от состояния сырья - цельного, дробленого, резаного или порошкообразного.

Наиболее часто используемым реактивом является хлоралгидрата раствор Р. Однако после приготовления препарата в данном реактиве некоторые элементы невидимы или видны нечетко. В данном случае используют другие реактивы, например 50% (об/об) раствор глицерина Р, позволяющие обнаруживать крахмальные зерна. При необходимости в частной фармакопейной статье могут быть указаны специфические реактивы для проведения микрохимического исследования, например, реактив молочной кислоты Р - для обнаружения различных элементов (лигнифицированные элементы, эфирные масла, смолы и др.), 10% (об/об) спиртовой раствор флороглюцина Р и хлороводородная кислота Р - для обнаружения лигнина в клетках или тканях, рутения красного раствор Р - для обнаружения слизи в клетках, глицерин Р или раствор Люголя Р - для обнаружения крахмала и инулина, раствор судана III Р - для обнаружения жирного и эфирного масел. Кроме того, исследование в поляризованном свете (в результате двойного лучепреломления) позволяет идентифицировать крахмальные зерна (эффект черного креста), кристаллы кальция оксалата (рефракция) или одревесневшие (лигнифицированные) структуры.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ, ИЗМЕЛЬЧЕННОЕ В ПОРОШОК

Методики приготовления препаратов, приведенные в данном разделе, пригодны для всех морфологических групп лекарственного растительного сырья, измельченного в порошок при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Приготовление препарата в растворе хлоралгидрата

На предметное стекло помещают 2 - 3 капли хлоралгидрата раствора Р. Небольшое количество измельченного в порошок лекарственного растительного сырья распределяют в жидкости и накрывают покровным стеклом. Препарат очень осторожно нагревают до кипения на горячей плитке или микрогазовой горелке, поддерживая слабое кипение в течение короткого времени и обеспечивая при этом достаточное количество включающей жидкости. При необходимости включающую жидкость восполняют с помощью клиновидной стеклянной пипетки, охлаждают, а затем рассматривают под микроскопом. Повторно нагревают до тех пор, пока крахмальные зерна и водорастворимые составляющие клеток станут невидимыми. Рассматривают под микроскопом.

Хлоралгидрат Р имеет тенденцию к кристаллизации в форме длинных игл. Для предотвращения этого поступают следующим образом: после нагревания убирают покровное стекло, к препарату прибавляют 1 каплю 10% (об/об) раствора хлоралгидрата Р в глицерине Р, накрывают чистым покровным стеклом и рассматривают под микроскопом.

Приготовление препарата в 50% (об/об) растворе глицерина

На предметное стекло помещают 2 капли 50% (об/об) раствора глицерина Р. Небольшое количество измельченного в порошок лекарственного растительного сырья распределяют в жидкости, накрывают покровным стеклом и рассматривают под микроскопом.

Примечание: Лекарственное растительное сырье с кожистыми листьями и жесткими стеблями после измельчения в порошок просветляют кипячением в 5% (м/об) растворе натрия гидроксида Р.

МИКРОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Приготовление препарата в 10% (об/об) спиртовом растворе флороглюцина и хлороводородной кислоты

На предметное стекло помещают небольшое количество измельченного в порошок сырья, прибавляют 1 - 2 капли 10% (об/об) спиртового раствора флороглюцина Р. Перемешивают и выдерживают до полного испарения растворителя, Затем прибавляют 1 - 2 капли хлороводородной кислоты Р, накрывают препарат покровным стеклом и тотчас рассматривают под микроскопом. Красное окрашивание указывает на наличие лигнина.

Приготовление препарата в реактиве молочной кислоты

На предметное стекло помещают 2 - 3 капли реактива молочной кислоты Р. Небольшое количество измельченного в порошок сырья распределяют в жидкости и накрывают покровным стеклом. Препарат очень осторожно нагревают до кипения, поддерживая слабое кипение в течение короткого времени и обеспечивая при этом достаточное количество включающей жидкости. При необходимости, включающую жидкость восполняют с помощью клиновидной стеклянной пипетки. Охлаждают и рассматривают под микроскопом. Лигнифицированные элементы окрашиваются в ярко желтый цвет; элементы, содержащие целлюлозу, остаются бесцветными. Крахмальные зерна окрашиваются в светло- или темно-фиолетовый цвет; некоторые секреторные накопления (например, эфирные масла, смолы, маслянистые смолы) окрашиваются в оранжевый цвет, а пробка - в красный цвет.

Приготовление препарата в растворе рутения красного

На предметное стекло помещают 2 капли раствора рутения красного Р. Небольшое количество измельченного в порошок сырья распределяют в жидкости и накрывают покровным стеклом. По истечении около 1 мин наносят каплю воды Р, позволяя проникнуть ей между предметным и покровным стеклом. Рассматривают под микроскопом. Слизь окрашивается в фиолетово-красный цвет.

Приготовление препарата в растворе Люголя

На предметное стекло помещают 2 капли раствора Люголя Р. Небольшое количество измельченного в порошок сырья распределяют в жидкости и накрывают покровным стеклом и рассматривают под микроскопом. Крахмальные зерна окрашиваются в синий цвет.

Приготовление препарата в растворе туши черной

На предметное стекло помещают 2 капли раствора туши черной Р. Небольшое количество измельченного в порошок сырья распределяют в жидкости и накрывают покровным стеклом и тотчас рассматривают под микроскопом (малое увеличение). Слизь заметна в виде бесцветных масс на черном фоне.

Приготовление препарата в растворе судана III

На предметное стекло помещают 2 - 3 капли раствора судана III Р. Небольшое количество измельченного в порошок сырья распределяют в жидкости и накрывают покровным стеклом, подогревают и рассматривают под микроскопом. Капли жирного и эфирного масла окрашиваются в оранжево-розовый цвет.

Приготовление препарата в растворе β -нафтола (резорцина или тимола)

На предметное стекло помещают около 0,1 г измельченного в порошок сырья, прибавляют 1 - 2 капли раствора β -нафтола Р (резорцина Р или тимола Р) и 1 каплю серной кислоты Р и рассматривают под микроскопом. Инулин окрашивается в красновато-фиолетовый цвет, при использовании резорцина и тимола - в оранжево-красный. О наличии инулина судят только при отсутствии крахмала.

ЛИСТЬЯ, ТРАВЫ, ЦВЕТКИ

Цельное и резаное сырье. При исследовании цельного сырья используют кусочки пластинки листа с краем и жилкой; у трав - лист, иногда кусочек стебля и цветок, у цветков отдельно рассматривают чашечку и венчик. При исследовании резаного сырья используют по несколько различных кусочков, предположительно относящихся к вышеперечисленным органам.

Просветление препарата можно проводить двумя способами:

- кусочки сырья помещают в пробирку, прибавляют 5% (м/об) раствор натрия гидроксида Р, разбавленный водой Р (1:1), и кипятят в течение 1 - 2 мин. Затем содержимое выливают в фарфоровую чашку, жидкость сливают, кусочки сырья тщательно промывают водой Р и оставляют в воде Р. Из воды Р исследуемый материал вынимают препаровальной иглой или лопаточкой и помещают на предметное стекло в каплю хлоралгидрата раствора Р или глицерина Р;

- кусочки сырья кипятят в растворе хлоралгидрата Р, разбавленного водой Р (1:1) в течение 5 - 10 мин (до просветления), затем помещают на предметное стекло в каплю хлоралгидрата раствора Р или глицерина Р, разделяют скальпелем или препаровальной иглой на две части, одну из них осторожно переворачивают. Объект накрывают покровным стеклом, слегка подогревают до удаления пузырьков воздуха и после охлаждения рассматривают с обеих сторон под микроскопом сначала при малом, затем при большом увеличении. При приготовлении микропрепаратов из толстых листьев их предварительно раздавливают скальпелем.

Для исследования стеблей их отрезки кипятят в 5% (м/об) растворе натрия гидроксида Р, тщательно промывают водой Р, снимают эпидермис скальпелем или препаровальными иглами и рассматривают его с поверхности; из остальных тканей готовят препарат, раздавливая объект скальпелем на предметном стекле в хлоралгидрата растворе Р или глицерина Р.

Для приготовления поперечных срезов листьев и стеблей после кипячения в хлоралгидрата растворе Р в течение 10 мин делают срезы, зажимая кусочки сырья в пробку или сердцевину бузины. Готовые срезы промывают водой Р и готовят из них микропрепараты, помещая в хлоралгидрата раствор Р.

ПЛОДЫ И СЕМЕНА

Цельное сырье. Готовят препараты кожуры семени и околоплодника с поверхности или поперечные срезы.

Препараты кожуры и околоплодника с поверхности. 2 - 3 семени или плода кипятят в пробирке в 5% растворе натрия гидроксида Р в течение 2 - 3 мин и тщательно промывают водой Р. Объект помещают на предметное стекло, препаровальными иглами отделяют кожуру семени или ткани околоплодника и рассматривают их в растворе хлоралгидрата Р или глицерина Р.

Срезы. Для приготовления срезов сухие плоды и семена предварительно размягчают, поместив их на сутки во влажную камеру. Влажной камерой служит эксикатор с водой Р, в которую добавляют несколько капель хлороформа Р. В зависимости от твердости объекта, размягчение можно проводить водяным паром в течение 15 - 30 мин или более.

Мелкие плоды и семена запаивают в парафиновый блок размером 0,5 см x 0,5 см x 1,5 см. Для этого кончиком нагретой препаровальной иглы парафин расплавляют и в образовавшуюся ямку быстро погружают объект (поверхность объекта должна быть сухой). Срезы объекта делают вместе с парафином и готовят микропрепараты в растворе глицерина Р или хлоралгидрата Р.

Для определения крахмала, жирного и эфирного масел, слизи дополнительно проводят микрохимическое исследования измельченного в порошок сырья в соответствии с [разделом](#) Микрохимическое исследование. При необходимости измельченное в порошок растительное сырье (плоды, семена) обезжиривают и просветляют.

КОРА

Цельное и резаное сырье. Кусочки коры размером 2 - 3 см x 0,5 - 1 см кипятят в пробирке с водой Р в течение 5 мин, затем выравнивают их скальпелем так, чтобы они имели строго поперечное или продольное сечение. Делают срезы и готовят микропрепараты в растворе хлоралгидрата Р или глицерина Р.

Для обнаружения лигнифицированных элементов к срезу на предметном стекле прибавляют нескольких капель раствора флороглюцина Р и 1 каплю 25% раствора серной кислоты Р. Через 1 мин жидкость удаляют полоской фильтровальной бумаги, срез заключают в хлоралгидрата раствор Р или глицерина Р и закрывают покровным стеклом (рассматривают без подогревания); одревесневшие механические элементы окрашиваются в малиново-красный цвет. Кроме того можно использовать раствор сафранина. Срезы помещают в раствор 10 г/л сафранина в 50% спирте Р на 30 мин (в бюксе или на часовом стекле), промывают сначала 50% спиртом Р, затем подкисленным 96% о спиртом Р; на 100 мл 96% спирта Р прибавляют 2 капли хлороводородной кислоты концентрированной Р и помещают на предметном стекле в глицерин Р; лигнифицированные оболочки окрашиваются в красный цвет.

Для обнаружения крахмала проводят соскоб с сухой коры и рассматривают его в растворе Люголя Р; крахмальные зерна окрашиваются в синий цвет. Перед использованием раствор разбавляют водой Р в соотношении (1:4). Раствор хранят в защищенном от света месте.

Для установления наличия дубильных веществ на внутреннюю поверхность сухой коры наносят 1 каплю 1% (м/об) раствора железа (III) аммония сульфата Р или 3% (м/об) раствора железа (III) хлорида Р; появляется черно-синее или черно-зеленое окрашивание.

Производные антрацена определяют путем нанесения на внутреннюю поверхность коры 1 - 2 капли раствора натрия гидроксида Р; появляется кроваво-красное окрашивание.

Микрохимическое исследование измельченного в порошок сырья проводят в соответствии с указаниями в [разделе](#) Микрохимическое исследование.

КОРНИ, КОРНЕВИЩА, КЛУБНИ, ЛУКОВИЦЫ, КЛУБНЕЛУКОВИЦЫ

Цельное сырье. Готовят поперечные и продольные срезы. Небольшие куски подземных органов помещают в холодную воду и выдерживают около суток, затем помещают в смесь 96% спирта Р и глицерина Р (1:1) на 3 сут. Размоченные объекты выравнивают скальпелем так, чтобы они имели строго поперечное или продольное сечение. Делают срезы и готовят микропрепараты в хлоралгидрата растворе Р или глицерина Р и рассматривают диагностические признаки сначала при малом, затем при большом увеличении.

Резаное или дробленое сырье. Кусочки подземных органов кипятят в течение 3 - 5 мин в 5% (м/об) растворе натрия гидроксида Р, тщательно промывают водой Р и готовят микропрепараты, раздавливая кусочки в хлоралгидрата растворе Р или глицерина Р.

Наличие лигнифицированных элементов, крахмала, дубильных веществ, производных антрацена определяют в соответствии с указаниями в [разделе](#) Кора.

С соскобом сухих подземных органов или измельченным в порошок сырьем проводят микрохимические реакции для обнаружения слизи, жирного и эфирного масла, инулина в соответствии с указаниями в [разделе](#) Микрохимическое исследование.

ЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ МИКРОСКОПИЯ

Метод люминесцентной микроскопии применяют (где это целесообразно) для идентификации лекарственного растительного сырья. Преимуществом метода является возможность его применения для изучения сухого растительного материала, из которого готовят толстые срезы или препараты порошка и наблюдают первичную (собственную) люминесценцию. Люминесцентную микроскопию выполняют с помощью люминесцентных микроскопов, снабженных специальными люминесцентными осветителями.

Приготовление микропрепаратов

Для приготовления микропрепаратов используют сухое или измельченной в порошок лекарственное растительное сырье. Предварительное размачивание сырья исключается, так как это приводит к вымыванию веществ из клеток; допускается лишь непродолжительное размягчение во влажной камере.

Листья. Готовят обычно препараты из порошка листьев, которые рассматривают без включающей жидкости. Наиболее яркая люминесценция характерна для лигнифицированных элементов (сосуды жилки, механические волокна), а также кутикулы и кутинизированных оболочек различных эпидермальных образований (волоски, железки и др.). В эпидермальных клетках часто содержатся флавоноиды, обуславливающие коричневую, желтую или зеленовато-желтую люминесценцию. Клетки мезофилла в зависимости от их химического состава содержат различные включения - желтые, голубые, зеленовато-желтые, коричневые. Хлорофилл и кристаллы кальция оксалата в высушенном растительном материале не люминесцирует. При необходимости приготовления среза лист предварительно размягчают во влажной камере и с помощью бритвы делают толстый срез (2 - 3 мм). Более тонкие срезы помещают во включающую жидкость и накрывают покровным стеклом.

В качестве включающей жидкости используют воду Р, глицерин Р, раствор 50 г/л поливинилового спирта Р, нефлуоресцирующее вазелиновое масло Р. Включающая жидкость не должна растворять содержащиеся в препарате люминесцирующие вещества.

Травы. При анализе трав готовят микропрепараты листьев. При необходимости приготовления препарата стебля его размягчают во влажной камере и готовят срезы. Толстые срезы (2 - 3 мм) закрепляют на предметном стекле и рассматривают без включающей жидкости; тонкие срезы помещают в подходящую жидкость и накрывают покровным стеклом. Наиболее яркую люминесценцию имеют лигнифицированные элементы проводящих пучков (сосуды и

механические волокна), склеренхимные клетки, встречающиеся в коре и сердцевине стебля. В клетках эпидермиса и коры часто встречаются флавоноиды; у некоторых видов сырья в клетках обкладки вокруг проводящих пучков содержатся алкалоиды, обладающие в зависимости от состава разнообразным свечением: синим, голубым, зеленым, зеленовато-желтым, золотисто-желтым, оранжево-красным.

Цветки. Чаще готовят препараты из порошка цветков или отдельных частей цветка (соцветия), которые рассматривают обычно без включающей жидкости. В цветках часто содержатся флавоноиды, каротиноиды и другие вещества, обладающие флюоресценцией. Отчетливо видны пыльцевые зерна, имеющие желтое, зеленовато-желтое или голубоватое свечение.

Плоды. Готовят обычно поперечные срезы плода после предварительного размягчения во влажной камере и рассматривают во включающей жидкости или без нее в зависимости от толщины среза. Для плодов характерна люминесценция тканей околоплодника (экзокарпия, механических клеток мезокарпия, проводящих пучков). Отчетливо видны секреторные каналы: ярко светится их содержимое; клетки выстилающего слоя обычно имеют желтовато-коричневую люминесценцию. В содержимом каналов нередко видны ярко люминесцирующие кристаллические включения, чаще всего желтого или желто-зеленого цвета.

Семена. Готовят обычно поперечные срезы семени после предварительного размягчения во влажной камере и рассматривают их во включающей жидкости или без нее в зависимости от толщины среза. Обращают внимание на характер люминесценции семенной кожуры, в которой отчетливо выделяются склеренхимные слои. Клетки эпидермиса, содержащие слизь, обычно имеют сине-голубое свечение. Эндосперм и ткани зародыша, богатые жирным маслом, характеризуются голубой люминесценцией.

Кора. Кору предварительно размягчают во влажной камере, готовят толстые поперечные срезы (до 3 - 5 мм), которые закрепляют на предметном стекле и рассматривают без включающей жидкости; тонкие срезы заключают в жидкость. Для некоторых видов сырья характерна люминесценция пробкового слоя коры: оболочки клеток пробки имеют интенсивно-синее свечение, их содержимое - темно-красное (антоцианы). Яркое и разнообразное свечение имеют механические элементы (лубяные волокна и каменистые клетки): голубое, зеленовато-голубое, желтовато-зеленое. Люминесценция паренхимы коры зависит от химического состава. Антрацен-производные обуславливают яркое оранжевое или красновато-оранжевое свечение. Дубильные вещества обладают свойством "тушить" люминесценцию, поэтому ткани, содержащие дубильные вещества, темно-коричневого, почти черного, цвета.

Препарат, приготовленный из порошка коры или со скоба, рассматривают без включающей жидкости. В нем наиболее ярко видны механические элементы.

Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы. Готовят поперечные срезы, распилы, препараты порошка или соскоба. Срезы готовят из материала, предварительно размягченного во влажной камере, распилы (из толстых корней и корневищ) из сухого материала с помощью тонкой пилы или фрезы. С помощью бритвы с поверхности распила снимают тонкий слой для удаления слоя клеток, покрытых пылью. Толстые срезы и распилы (до 3 - 5 мм) закрепляют на предметном стекле и рассматривают без включающей жидкости. Слой пробки у подземных органов обычно тусклый, почти черный. Ярко люминесцируют древесина (у корней и корневищ) и проводящие пучки, а также склеренхимные элементы. Их свечение весьма разнообразно: от буровато-зеленого, желто-зеленого до светло-голубого и интенсивно-синего в зависимости от вида сырья. Еще более разнообразна люминесценция паренхимных тканей и различных секреторных образований (вместилища, каналы, ходы, млечники, различные идиобласты), что определяется их химическим составом. В секреторных образованиях встречаются кристаллические включения кумаринов, алкалоидов, флавоноидов, обладающих яркой люминесценцией.

В препаратах порошка видны отдельные сосуды, группы механических волокон, каменные клетки, отдельные секреторные образования и их обрывки, ярко люминесцирующие клетки паренхимы, содержащие те или иные вещества.

201080018-2022

2.1.8.18. Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента для лекарственного растительного сырья

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья предназначена для учета вклада коэффициента водопоглощения при получении требуемых количеств водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего полисахариды (например: мать-и-мачехи листья и др.) и расходного коэффициента - при получении требуемых количеств водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего слизь (например: алтея корни).

КОЭФФИЦИЕНТ ВОДОПОГЛОЩЕНИЯ

Коэффициент водопоглощения - показатель, определяемый количеством воды в миллилитрах, удерживаемой 1,0 г лекарственного растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирного аппарата. Коэффициент водопоглощения используется для расчетов при получении водных извлечений из лекарственного растительного сырья.

Для определения коэффициента водопоглощения навеску цельного или измельченного лекарственного растительного сырья массой 10,0 г заливают водой Р и готовят водное извлечение в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.1.15](#). Настои и отвары. Полученное водное извлечение процеживают, оставшееся в перфорированном стакане инфундирного аппарата сырье отжимают и измеряют объем извлечения.

Коэффициент водопоглощения ($K_{вп}$) рассчитывают по следующей формуле:

$$K_{вп} = \frac{V_1 - V_2}{m},$$

где: V_1 - требуемый объем водного извлечения, в миллилитрах;

V_2 - полученный объем водного извлечения после отжатия сырья, в миллилитрах;

m - масса лекарственного растительного сырья, в граммах.

Коэффициент водопоглощения рассчитывают как среднее арифметическое результатов трех параллельных определений.

Значения коэффициента водопоглощения заимствуют из таблицы 1 или используют его условные значения.

В таблице 2.1.8.18.-1 приведены значения коэффициентов водопоглощения для отдельных видов лекарственного растительного сырья.

Таблица 2.1.8.18.-1. - Коэффициенты водопоглощения отдельных видов лекарственного растительного сырья

Вид сырья	Коэффициент, мл
-----------	-----------------

Валерианы корневища с корнями	2,9
Горицвета трава	2,8
Горца змеинового (змеевика) корневища	2,0
Дуба кора	2,0
Душицы трава	2,0
Зверобоя трава	1,6
Калины кора	2,0
Крапивы листья	1,8
Кровохлебки корневища и корни	1,7
Крушины кора	1,6
Лапчатки корневища	1,4
Мать-и-мачехи листья	3,0
Мяты перечной листья	2,4
Подорожника большого листья	2,5
Полыни горькой трава	2,1
Пустырника трава	2,0
Ромашки аптечной цветки	3,4
Сенны листья	1,8
Солодки корни	1,7
Сушеницы трава	2,2
Толокнянки листья	1,4
Шалфея листья	3,3
Шиповника плоды	1,1

При отсутствии коэффициента водопоглощения для лекарственного растительного сырья отдельных морфологических групп используют следующие условные значения:

- для корней и корневищ - 1,5 мл/г;
- для коры, почек, травы и цветков - 2,0 мл/г;
- для семян - 3,0 мл/г.

Объем воды ($V_{квп}$), необходимый для получения водного извлечения с учетом коэффициента водопоглощения ($K_{вп}$), рассчитывают по следующей формуле:

$$V_{квп} = V + m \cdot K_{вп}$$

где: V - требуемый объем водного извлечения, в миллилитрах;

m - масса лекарственного растительного сырья, необходимая для получения водного извлечения, в граммах;

$K_{вп}$ - коэффициент водопоглощения лекарственного растительного сырья.

РАСХОДНЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ

При получении водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего слизь, в частности - алтея корней, используют расходный коэффициент (K_p). Расходный коэффициент показывает во сколько раз следует увеличить массу сырья и объем воды P для получения требуемого объема (мл) водного извлечения.

Расходные коэффициенты для получения водного извлечения из алтея корней при различных соотношениях растительного сырья и воды P приведены в таблице 2.1.8.18.-2.

Таблица 2.1.8.18.-2. - Расходные коэффициенты для получения водного извлечения алтея корней при различных соотношениях сырья и воды P

Соотношение сырье/вода P	Расходный коэффициент алтея корней, K_p
1:100	1,05
1:50	1,10
1:30	1,15
1:25	1,20
1:20	1,30

Для водного извлечения из алтея корней с концентрацией более 5% (1:20) расходный коэффициент (K_p) рассчитывают по формуле:

$$K_p = \frac{100}{100 - (m \cdot 4,6)}$$

где: m - масса алтея корня в граммах, необходимая для получения 100 мл водного извлечения необходимой концентрации;

4,6 - постоянная величина, показывающая, что 1,0 г алтея корня удерживает 4,6 мл воды P.

201080019-2022

2.1.8.19. Идентификация жирных масел методом тонкослойной хроматографии (введен решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Испытания проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

МЕТОДИКА 1

Испытуемый раствор. Около 20 мг (1 каплю) жирного масла растворяют в 3 мл

метиленхлорида Р, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Раствор сравнения. Около 20 мг (1 каплю) кукурузного масла Р растворяют в 3 мл метиленхлорида Р.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного Р [2 - 10 мкм];
- подвижная фаза А: эфир Р;
- подвижная фаза Б: метиленхлорид Р - уксусная кислота ледяная Р - ацетон Р (20:40:50, об/об/об);
- объем наносимой пробы: 1 мкл;
- пробег фронта подвижной фазы: дважды с подвижной фазой А не менее 0,5 см от линии старта, затем дважды с подвижной фазой Б не менее 8 см от линии старта;
- высушивание: на воздухе;
- детектирование: опрыскивают раствором 100 г/л фосфорномолибденовой кислоты Р в этаноле (96%) Р, нагревают при температуре 120 °С в течение около 3 мин и просматривают при дневном свете.

Типичная хроматограмма для идентификации жирных масел приведена на рисунке 2.1.8.19.-1.

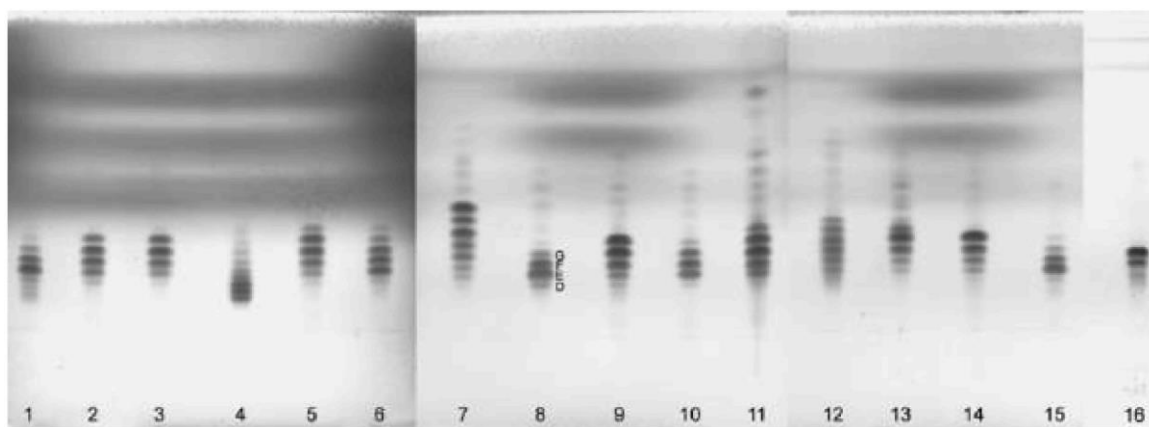


Рисунок 2.1.8.19.-1. - Хроматограмма для идентификации жирных масел (методика 1). 1 - арахисовое масло; 2 - кунжутное масло; 3 - кукурузное масло; 4 - рапсовое масло; 5 - соевое масло; 6 - рапсовое масло (не содержащее эруковой кислоты); 7 - льняное масло; 8 - оливковое масло; 9 - подсолнечное масло; 10 - миндальное масло; 11 - масло зародышей пшеницы; 12 - масло бурчника лекарственного; 13 - энотеровое масло; 14 - сафлоровое масло (тип I); 15 - сафлоровое масло (тип II); 16 - гидрогенизированное арахисовое масло

МЕТОДИКА 2

Испытуемый раствор. Около 20 мг (1 каплю) жирного масла растворяют в 3 мл метиленхлорида Р, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Раствор сравнения. Около 20 мг (1 каплю) кукурузного масла Р растворяют в 3 мл метиленхлорида Р.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного Р [2 - 10 мкм];
- подвижная фаза: метиленхлорид Р - уксусная кислота ледяная Р - ацетон Р (20:40:50, об/об/об);
- объем наносимой пробы: 1 мкл в виде полос длиной 8 мм (может быть использован подходящий автоматизированный прибор);
- пробег фронта подвижной фазы: не менее 7 см от линии старта;
- высушивание: на воздухе;
- детектирование: обрабатывают раствором 100 г/л фосфорномолибденовой кислоты Р в этаноле (96%) Р, нагревают при температуре 120 °С в течение 3 мин и просматривают при дневном свете.

Типичная хроматограмма для идентификации жирных масел приведена на рисунке 2.1.8.19.-2.

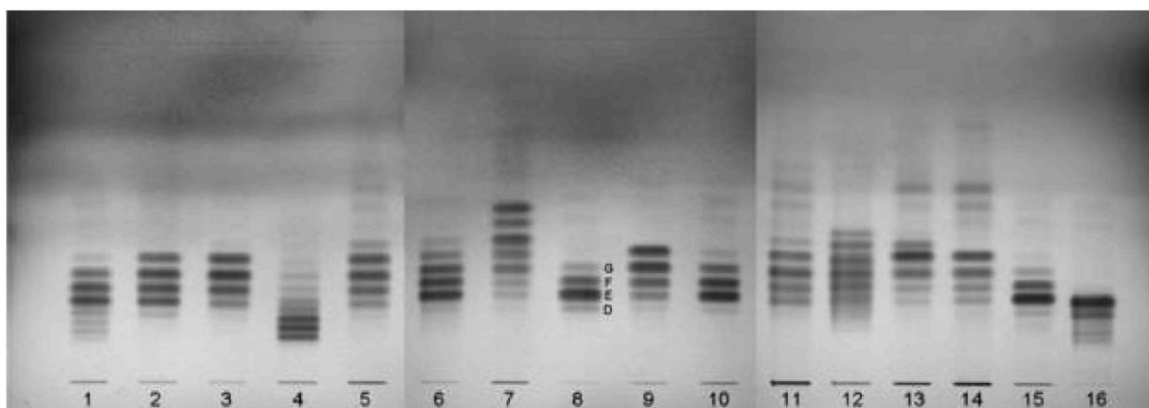


Рисунок 2.1.8.19.-2. - Хроматограмма для идентификации жирных масел (методика 2). 1 - арахисовое масло; 2 - кунжутное масло; 3 - кукурузное масло; 4 - рапсовое масло; 5 - соевое масло; 6 - рапсовое масло (не содержащее эруковой кислоты); 7 - льняное масло; 8 - оливковое масло; 9 - подсолнечное масло; 10 - миндальное масло; 11 - масло зародышей пшеницы; 12 - масло бурачника лекарственного; 13 - энотеровое масло; 14 - сафлоровое масло (тип I); 15 - сафлоровое масло (тип II); 16 - гидрогенизированное арахисовое масло

201080020-2022

2.1.8.20. Определение щелочных примесей в жирных маслах

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

В пробирку помещают 10 мл свежеперегнанного ацетона Р и 0,3 мл воды Р, прибавляют 0,05 мл раствора 0,4 г/л бромфенолового синего Р в этаноле (96%) Р; при необходимости раствор нейтрализуют 0,01 М хлороводородной кислотой или 0,01 М раствором натрия гидроксида, затем прибавляют 10 мл испытуемого масла, встряхивают и оставляют до разделения слоев.

Для изменения окраски верхнего слоя в желтую должно быть израсходовано не более 0,1 мл 0,01 М хлороводородной кислоты.

201080021-2022

2.1.8.21. Определение посторонних масел в жирных маслах методом тонкослойной хроматографии

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии в соответствии с общей фармацевтической [статьей 2.1.2.26](#). Тонкослойная хроматография с использованием в качестве тонкого слоя кизельгура G P.

Пластинку пропитывают, поместив в камеру, содержащую смесь парафин жидкий P - петролейный эфир P (10:90, об/об) в таком количестве, чтобы нижний край пластинки был погружен в жидкость на 5 мм. Когда смесь для пропитывания поднимется не менее чем на 12 см от нижнего края пластинки, ее вынимают из камеры и дают растворителю испариться в течение 5 мин. Последующее хроматографирование проводят в том же направлении, что и подготовка пластинки к испытанию.

Приготовление смеси жирных кислот. К 2 г масла прибавляют 30 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового и нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин. Добавляют 50 мл воды P, охлаждают, переносят в делительную воронку и экстрагируют тремя порциями эфира P по 50 мл. Эфирные слои отбрасывают, водный слой подкисляют хлороводородной кислотой P и вновь встряхивают с тремя порциями эфира P по 50 мл. Эфирные экстракты объединяют и встряхивают с тремя порциями воды P по 10 мл, отбрасывая промывные воды. Объединенные эфирные экстракты сушат над натрия сульфатом безводным P и фильтруют. Затем эфир выпаривают на водяной бане, а из полученного остатка готовят испытуемый раствор. Жирные кислоты также можно извлечь из щелочного раствора, полученного при определении неомыляемых веществ.

Испытуемый раствор. 40 мг смеси жирных кислот, полученной из испытуемого образца масла, растворяют в 4 мл хлороформа P.

Раствор сравнения. 40 мг смеси жирных кислот, полученной из смеси 19 объемов кукурузного масла P и 1 объема рапсового масла P, растворяют в 4 мл хлороформа P.

На линию старта хроматографической пластинки наносят по 3 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения. Помещают пластинку в камеру с системой растворителей: вода P - кислота уксусная ледяная P (10:90 об/об). Когда фронт растворителей пройдет 8 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 110 °C в течение 10 мин и оставляют до охлаждения. Затем, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, пластинку помещают в закрытую с плотно подогнанной крышкой хроматографическую камеру, предварительно насыщенную парами йода (на дно камеры в выпарительной чашке помещают йод P). Через некоторое время проявляются коричневые или желтовато-коричневые пятна. Пластинку вынимают из камеры и оставляют на несколько минут до исчезновения коричневого фона и опрыскивают раствором крахмала P. Появляются синие пятна (зона адсорбции), которые могут приобретать коричневую окраску при высушивании и вновь становятся синими после опрыскивания водой P.

На хроматограмме испытуемого раствора всегда должны обнаруживаться пятна с R_f около 0,5 (олеиновая кислота) и пятно с R_f около 0,65 (линолевая кислота), соответствующие пятнам на хроматограмме раствора сравнения. На хроматограмме испытуемого раствора некоторых масел может обнаруживаться пятно с R_f около 0,75 (линоленовая кислота). При сравнении пятен на хроматограммах испытуемого раствора и раствора сравнения на хроматограмме испытуемого раствора не должно обнаруживаться пятно с R_f около 0,25 (эруковая кислота).

201080022-2022

2.1.8.22. Определение никеля в гидрогенизированных растительных маслах

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии ([2.1.2.22](#), метод I).

Перед использованием реактивы магния нитрат Р и аммония дигидрофосфат Р должны быть проверены на наличие никеля. При расчете содержания никеля в испытуемом образце учитывают его фактическое содержание в реактивах.

Испытуемый раствор. 0,250 г (m) испытуемого образца помещают в подходящий реакционный сосуд, устойчивый к высокому давлению (например, из фторполимера или кварцевого стекла), прибавляют 6,0 мл азотной кислоты, свободной от никеля, Р и 2,0 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р. Аналогичным образом готовят контрольный раствор. Закрытые сосуды помещают в лабораторную микроволновую печь и обрабатывают их содержимое в соответствии с подходящей программой, например, при мощности 1000 Вт в течение 40 мин. Прежде чем открыть, реакционные сосуды охлаждают, затем прибавляют по 2,0 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р и повторяют стадию обработки. По окончании цикла сосуды охлаждают. Содержимое сосудов количественно переносят в мерные колбы вместимостью 25 мл, прибавляют в каждую колбу по 0,5 мл раствора 10 г/л магния нитрата Р и раствора 100 г/л аммония дигидрофосфата Р, доводят объем растворов водой для хроматографии Р до 25,0 мл и перемешивают.

Растворы сравнения. В четыре мерные колбы вместимостью 25 мл помещают 25 мкл, 50 мкл, 75 мкл, 100 мкл стандартного раствора никеля ионов (5 ppm Ni^{2+}) Р. В каждую колбу прибавляют 0,5 мл раствора 10 г/л магния нитрата Р, 0,5 мл раствора 100 г/л аммония дигидрофосфата Р, 6,0 мл азотной кислоты, свободной от никеля, Р, доводят водой для хроматографии Р до объема 25,0 мл и перемешивают. Концентрация никеля в полученных растворах сравнения составляет 5 нг/мл, 10 нг/мл, 15 нг/мл и 20 нг/мл (ppb), соответственно.

Контрольный раствор. 1,0 мл раствора 10 г/л магния нитрата Р, 1,0 мл раствора 100 г/л аммония дигидрофосфата Р и 12,0 мл азотной кислоты, свободной от никеля, Р доводят водой для хроматографии Р до объема 50,0 мл и перемешивают.

Испытание.

Для испытания используют метод атомно-абсорбционной спектроскопии ([2.1.2.22](#), метод I).

Условия определения:

- источник: никелевая лампа с полым катодом;
- длина волны: 232,0 нм;
- атомизатор: электротермический (графитовая трубчатая печь), оснащенный системой коррекции фона, трубкой с пиролитическим покрытием;
- температурный режим: нагрев до температуры высушивания (120 °С) проводят в течение 5 с и выдерживают при этой температуре в течение 35 с, нагрев до температуры озоления (1100 °С) проводят в течение 30 с и выдерживают при этой температуре в течение 10 с, охлаждение до температуры 800 °С проводят в течение 5 с и выдерживают при этой температуре 5 с, атомизацию проводят при температуре 2600 °С в течение 7 с.

Оптимальная температурная программа может отличаться для каждого прибора, поэтому допускается использование программы в соответствии с инструкцией завода-производителя.

Содержание никеля в испытуемом растворе определяют по полученной калибровочной кривой на основании соответствующей величины поглощения для испытуемого раствора. При

необходимости, для получения значений поглощения в диапазоне калибровки, испытуемый раствор разводят контрольным раствором. Содержание никеля в микрограммах на грамм (ppm) рассчитывают по следующей формуле:

$$X = \frac{c \cdot f}{m \cdot 40},$$

где: c - измеренная концентрация никеля в нанogramмах на миллилитр;

f - коэффициент разбавления испытуемого раствора;

m - масса навески испытуемого образца в граммах.

201080023-2022

2.1.8.23. Общий холестерин в маслах с полиненасыщенными жирными омега-3 кислотами (введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Испытание может быть использовано для количественного определения общего содержания свободного и этерифицированного холестерина в лекарственных средствах животного происхождения с различной концентрацией омега-3 кислот. Холестерин в маслах с полиненасыщенными жирными омега-3 кислоты присутствует в продуктах из рыбьего жира, жира печени рыб.

Для количественного определения свободного и этерифицированного холестерина применяют метод газовой хроматографии с пламенно-ионизационной детекцией ([2.1.2.27](#)).

Основной раствор внутреннего стандарта. 0,15 г (*5 α*)-холестана Р растворяют в гептане Р и доводят объем тем же растворителем до 50,0 мл. Допускается хранение раствора внутреннего стандарта в морозильной камере до 6 месяцев.

Рабочий раствор внутреннего стандарта. Готовят непосредственно перед использованием. 1,0 мл основного раствора внутреннего стандарта доводят гептаном Р до объема 10,0 мл.

Основной раствор холестерина. 50,0 мг холестерола Р растворяют в гептане Р и доводят объем раствора до 100,0 мл тем же растворителем. Основной раствор может храниться в морозильной камере до 6 месяцев.

Рабочий раствор холестерина. Готовят непосредственно перед использованием. 1,0 мл основного раствора холестерина растворяют в гептане Р и доводят объем раствора до 10,0 мл тем же растворителем.

Основной раствор холестерина и *α -токоферола*. 50,0 мг холестерина Р и 50,0 мг *α -токоферола* Р растворяют в гептане Р и доводят объем раствора до 100,0 мл тем же растворителем. Раствор можно хранить при комнатной температуре до 3 месяцев.

Раствор сравнения. Готовят раствор в день использования. 1,0 мл основного раствора холестерина и *α -токоферола* растворяют в гептане Р и доводят объем раствора до 100,0 мл тем же растворителем.

Калибровочные растворы. Готовят растворы в день использования. Навеску для каждого калибровочного раствора, согласно данным таблицы 2.1.8.23.-1, доводят 10% (об/об) раствором этилацетата Р в гептане Р до объема 20,0 мл.

Таблица 2.1.8.23.-1. - Подготовка калибровочных растворов

Калибровочные растворы		Основной раствор холестерина (мл)	Рабочий раствор холестерина (мл)	Рабочий раствор внутреннего стандарта (мл)
Концентрация холестерина (мг/мл)	Концентрация холестерина (мг/г) <*>			
0,1	20,0	4,0		1,0
0,05	10,0	2,0		1,0
0,015	3,0	0,60		1,0
0,005	1,0		2,0	1,0
0,001	0,2		0,40	1,0

<*> Из расчета навески в 0,100 г испытуемого образца.

При высоком содержании холестерина (от 3,0 до 20,0 мг/г) используют все 5 калибровочных растворов.

При низком содержании холестерина (от 0,2 до 3,0 мг/г) используют калибровочные растворы: 0,2 мг/г, 1,0 мг/г и 3,0 мг/г.

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца субстанции помещают в термостойкую кварцевую пробирку на 15 мл (если образец имеет неоднородную консистенцию, то перед взвешиванием его энергично встряхивают в подходящей емкости, отстаивают от 10 мин до 15 мин, удерживая емкость в вертикальном положении, для взвешивания отбирают часть из среднего слоя).

В пробирку с навеской испытуемого образца добавляют 1,0 мл рабочего раствора внутреннего стандарта. Содержимое пробирки упаривают досуха при температуре 50 °С и пропускании через раствор слабого потока азота Р. Добавляют 0,5 мл 50% раствора (м/м) калия гидроксида Р и 3,0 мл этанола (96%) Р. Наполняют пробирку азотом Р, закрывают пробкой и гомогенизируют при 100 °С в течение 1 ч. Охлаждают в течение 10 минут, добавляют 6,0 мл воды дистиллированной Р и гомогенизируют, получая гомогенную смесь с омыленным веществом.

Кондиционируют колонку для твердофазной экстракции (ТФЭ) (приводят сорбент в активное состояние).

Колонка объемом 20 мл, содержит 1 г силикагеля октадецилсилильного эндкепированного для хроматографии Р (частицы диаметром 55 мкм и размером пор 7 нм) и 5 мл 50% (об/об) раствора этанола (96%) Р в воде дистиллированной Р.

Вносят 5,0 мл гомогенной смеси в колонку ТФЭ, следя за тем, чтобы колонка была постоянно влажной. Промывают колонку 5,0 мл 50% (об/об) этанола (96%) Р в воде дистиллированной Р. Элюирование проводят, используя 20,0 мл 10% (об/об) раствора этилацетата Р в гептане Р. Полученный элюат используют в качестве испытуемого раствора.

Условия хроматографирования:

- колонка: капиллярная из термостойкого кварца длиной 15 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая фенил(5)метил(95)полисилоксаном Р толщиной 0,25 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- давление: 48 кПа (соответствует скорости газа-носителя примерно 0,6 мл/мин при 200 °С и примерно 0,4 мл/мин при 330 °С);

- деление потока: 1:5;

- режим изменения температуры:

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 - 1	200
	1 - 7,5	200 → 330
	7,5 - 10	330
Блок ввода проб (инжектор)		250
Детектор		340

До начала испытания колонку прогревают до 340 °С не менее 30 мин при указанном давлении;

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимой пробы: 1 мкл;

- время удержания: (5 α)-холестана около 7,5 мин, холестерина около 9 мин;

- калибровочная кривая: строят калибровочную кривую, отмечая по оси абсцисс (ось х) номинальную концентрацию холестерина в каждом из калибровочных растворов в миллиграммах на грамм, по оси ординат (ось у) отмечаем отношение площади пика холестерина (A_1) к площади пика (5 α)-холестана (A_2) на хроматограмме, полученной от каждого из калибровочных растворов. Рассчитывают наклон (S) и пересечение с осью ординат (ось у).

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 1,5, между пиками холестерина и α -токоферола на хроматограмме раствора сравнения;

- коэффициент детерминации (R^2) калибровочной кривой составляет не менее 0,995.

Содержание общего холестерина в испытуемом веществе (в миллиграммах на грамм) рассчитывают по формуле:

$$\frac{A_1 - Y}{(m_1 \cdot S)} \cdot 0,100'$$

где: A_1 - площадь пика холестерина на хроматограмме испытуемого раствора;

A_2 - площадь пика (5 α)-холестана на хроматограмме испытуемого раствора;

m_1 - навеска субстанции в испытуемом растворе в граммах;

y - пересечение калибровочной кривой с осью ординат (ось y);

S - наклон калибровочной кривой, в граммах на миллиграмм.

201080024-2022

2.1.8.24. Определение жирнокислотного состава масел методом газовой хроматографии

Определение жирнокислотного состава масел проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) после перевода жирных кислот в метиловые эфиры.

МЕТОД 1

Метод неприменим для масел, содержащих глицериды жирных кислот с эпокси-, гидроэпокси-, гидроперокси-, циклопропиловыми или циклопропениловыми группами, или для масел, в составе которых большая часть жирных кислот имеет длину цепи менее 8 атомов углерода, или для масел с кислотным числом более 2,0.

Испытуемый раствор. Перед метилированием масло подвергают сушке при наличии указаний в частной фармакопейной статье. 1,0 г масла помещают в круглодонную колбу вместимостью 25 мл со шлифом, снабженную обратным холодильником и газоотводной трубкой. В колбу прибавляют 10 мл метанола безводного Р и 0,2 мл раствора 60 г/л калия гидроксида Р в метаноле Р, присоединяют обратный холодильник, пропускают азот Р через смесь со скоростью 50 мл/мин, встряхивают и нагревают до кипения. Когда раствор станет прозрачным (обычно через 10 мин), продолжают нагревание в течение 5 мин. Затем колбу охлаждают под проточной водой и содержимое переносят в делительную воронку. Колбу промывают 5 мл гептана Р, переносят промывной раствор в ту же делительную воронку и встряхивают. Прибавляют 10 мл раствора 200 г/л натрия хлорида Р, энергично встряхивают и оставляют смесь до расслоения. Затем переносят органический слой в колбу с натрия сульфатом безводным Р, выдерживают некоторое время и фильтруют.

Допускается применение других методик перевода жирных кислот в метиловые эфиры, при указании в частной фармакопейной статье.

Раствор сравнения (а). Готовят 0,50 г смеси веществ (калибровочную смесь), применяемых для калибровки состава, приведенных в одной из таблиц 2.1.8.24, согласно указаниям в частной фармакопейной статье. В случае, если раствор с определенным составом не указан в частной фармакопейной статье, используют состав, приведенный в таблице 2.1.8.24.-1. Смесь растворяют в гептане Р и доводят тем же растворителем до объема 50,0 мл.

Таблица 2.1.8.24.-1. - Смесь веществ, применяемых для калибровки (для газовой хроматографии с капиллярной колонкой и с делением потока)

Смесь веществ	Состав (% м/м)
Метиллаурат Р	5
Метилмиристан Р	5

Метилпальмитат Р	10
Метилстеарат Р	20
Метиларахидат Р	40
Метилолеат Р	20

Раствор сравнения (б). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят гептаном Р до объема 10,0 мл.

Раствор сравнения (в). Готовят 0,50 г смеси метиловых эфиров жирных кислот, соответствующих по составу смеси жирных кислот, указанной в частной фармакопейной статье на испытуемое масло. Смесь растворяют в гептане Р и доводят тем же растворителем до объема 50,0 мл. Могут быть использованы коммерчески доступные смеси метиловых эфиров жирных кислот.

Условия хроматографирования:

- колонка: капиллярная, из термостойкого кварца длиной от 10 м до 30 м и внутренним диаметром от 0,2 мм до 0,8 мм, покрытая слоем макроглола 20 000 Р толщиной от 0,1 мкм до 0,5 мкм или с другой подходящей неподвижной фазой;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р или водород для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 1,3 мл/мин (для колонки с внутренним диаметром 0,32 мм);

- деление потока: 1:100 или менее, в зависимости от внутреннего диаметра применяемой колонки (например, в случае использования колонки с внутренним диаметром 0,32 мм деление потока должно составлять 1:50);

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимой пробы: по 1 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (а), (б) и (в);

Температура:

- колонка:

в изотермических условиях (160 - 200) °С, в зависимости от длины и типа колонки (например, для колонки длиной 30 м, покрытой слоем макроглола 20 000 Р, температура должна составлять 200 °С);

- в случае линейного градиента температуры, температуру колонки увеличивают от 170 °С до 230 °С со скоростью 3 °С/мин;

- блок для ввода проб: 250 °С;

- детектор: 250 °С.

Пригодность хроматографической системы

При использовании смеси калибрующих веществ, приведенных в [таблице 2.1.8.24.-1](#) или [таблице 2.1.8.24.-3](#):

- разрешение: не менее 1,8, между пиками соответствующими метилолеату и метилстеарату на хроматограмме раствора сравнения (а);

- отношение сигнал/шум: не менее 5, для пика метилмиристата на хроматограмме раствора сравнения (б);

- число теоретических тарелок: не менее 30 000, рассчитанных по пику метилстеарата на хроматограмме раствора сравнения (а).

При использовании смеси калибровочных веществ, приведенных в [таблице 2.1.8.24.-2](#):

- разрешение: не менее 4,0 между пиками, соответствующими метилкаприлату и метилдеcanoату, на хроматограмме раствора сравнения (а);

- отношение сигнал/шум: не менее 5 для пика метилкапроата на хроматограмме раствора сравнения (б);

- число теоретических тарелок: не менее 15 000, рассчитанных по пику метилдеcanoата на хроматограмме раствора сравнения (а).

Таблица 2.1.8.24.-2. - Смесь веществ, применяемых для калибровки (для газовой хроматографии с капиллярной колонкой и с делением потока)

Смесь веществ	Состав (% м/м)
Метилкапроат Р	10
Метилкаприлат Р	10
Метилдеcanoат Р	20
Метиллаурат Р	20
Метилмиристат Р	40

Таблица 2.1.8.24.-3. - Смесь веществ, применяемых для калибровки (для газовой хроматографии с капиллярной колонкой и с делением потока)

Смесь веществ	Состав (% м/м)
Метилмиристат Р	5
Метилпальмитат Р	10
Метилстеарат Р	15
Метиларахидат Р	20
Метилолеат Р	20
Метилэйкозеноат Р	10
Метилбегенат Р	10
Метиллигноцерат Р	10

Примечание: при выполнении качественного определения с использованием калибровочных кривых в калибровочную смесь рекомендуется добавлять компонент испытуемого раствора с максимальным числом атомов углерода в цепи.

ОЦЕНКА ХРОМАТОГРАММ

Следует избегать условий хроматографирования, которые могут дать неразделенные пики (наличие компонентов с небольшим различием между временами удерживания, например, линолевая и арахиновая кислоты).

Качественное определение. Идентифицируют пики на хроматограмме раствора сравнения (в) (изотермические условия хроматографирования или линейный градиент температуры). При использовании изотермических условий хроматографирования пики могут быть также идентифицированы построением калибровочных кривых с использованием хроматограммы раствора сравнения (а) и данных таблиц 2.1.8.24.-1, 2.1.8.24.-2 или 2.1.8.24.-3.

На хроматограмме раствора сравнения (а) измеряют приведенное время удерживания (t'_R) каждого пика. Приведенное время удерживания t'_R представляет собой разность между временем удерживания пика вещества и временем удерживания несорбирующегося (в условиях определения) вещества.

Строят график линейной зависимости:

$$\lg(t'_R) = f,$$

где f - эквивалент числа атомов углерода в цепи.

Логарифмы t'_R ненасыщенных жирных кислот расположены на этой линии в точках, соответствующих нецелым значениям "эквивалента числа атомов углерода в цепи". Эквивалент числа атомов углерода в цепи представляет собой длину теоретической цепи насыщенной жирной кислоты, которая должна была иметь такое же значение t'_R , что и идентифицируемая жирная кислота. Например, у линолевой кислоты такое же t'_R , как и у теоретической насыщенной жирной кислоты, имеющей 18,8 атомов углерода.

Идентификацию пиков на хроматограмме испытуемого раствора проводят по прямой линии и приведенным временам удерживания. Значения эквивалентных длин цепи приведены в таблице 2.1.8.24.-4.

Таблица 2.1.8.24.-4. - Значения эквивалентных длин цепи

Жирная кислота	Эквивалент числа атомов углерода в цепи
Капроновая кислота	6,0
Каприловая кислота	8,0
Каприновая кислота	10,0
Лауриновая кислота	12,0
Миристиновая кислота	14,0
Пальмитиновая кислота	16,0
Пальмитолеиновая кислота	16,3

Маргариновая кислота	17,0
Стеариновая кислота	18,0
Олеиновая кислота	18,3
Линолевая кислота	18,8
Гамма-линоленовая кислота	19,0
Альфа-линоленовая кислота	19,2
Арахиновая кислота	20,0
Эйкозеновая кислота	20,2
(гондоиновая кислота)	
Арахидоновая кислота	21,2
Бегеновая кислота	22,0
Эруковая кислота	22,2
12-Оксостеариновая кислота	22,7
Рицинолеиновая кислота	23,9
12-Гидроксистеариновая кислота	23,9
Лигноцериновая кислота	24,0
Нервоновая кислота	24,2

Примечание: значения, вычисленные с использованием калибровочных кривых, приведены в качестве примера для колонки с макроголом 20 000.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Используют метод внутренней нормализации; при этом сумму площадей всех пиков на хроматограмме, кроме пиков, относящихся к растворителю, принимают за 100%. Содержание каждого компонента вычисляют как отношение площади соответствующего пика к сумме площадей всех пиков. Пики, площадь которых составляет менее 0,05% от суммы площадей всех пиков, не учитывают.

В определенных случаях, например, при наличии жирных кислот с 12 или менее атомами углерода, в частной фармакопейной статье должен быть указаны соответствующие поправочные коэффициенты для преобразования площадей пиков в проценты (м/м).

МЕТОД 2

Метод неприменим для масел, содержащих глицериды жирных кислот с эпокси-, гидроэпокси-, гидроперокси-, циклопропиловыми и циклопропениловыми группами или для масел с кислотным числом более 2,0.

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого масла помещают в центрифужную пробирку вместимостью 10 мл с завинчивающейся крышкой, прибавляют 1 мл гептана Р и 1 мл диметилкарбоната Р и энергично встряхивают при умеренном нагревании (50 - 60) °С. К

неостывшему раствору прибавляют 1 мл раствора 12 г/л натрия Р в метаноле безводном Р и энергично перемешивают в течение 5 мин. Затем прибавляют 3 мл воды дистиллированной Р и энергично перемешивают в течение 30 с. Смесь центрифугируют в течение 15 мин со скоростью 1500 об/мин. Хроматографируют 1 мкл органического слоя.

Растворы сравнения и оценка хроматограмм. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, поступают в соответствии с указаниями, приведенными в методе 1.

Условия хроматографирования:

- колонка из термостойкого кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая слоем макроглола 20 000 Р толщиной 0,25 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 0,9 мл/мин;

- деление потока: 1:100;

- режим изменения температуры:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 15	100
	15 - 36	100 → 225
	36 - 61	225
Блок для ввода проб		250
Детектор		250

- детектор: пламенно-ионизационный.

- объем вводимой пробы: 1 мкл.

МЕТОД 3

Метод неприменим для масел, содержащих глицериды жирных кислот с эпокси-, гидроэпокси-, гидроперокси-, альдегидными, кетонowymi, циклопропиловыми и циклопропениловыми группами и сопряженными полиненасыщенными и ацетиленовыми компонентами из-за частичного или полного разрушения этих групп.

Испытуемый раствор. 0,1 г испытуемого масла помещают в коническую колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 2 мл раствора 20 г/л натрия гидроксида Р в метаноле безводном Р и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем через холодильник прибавляют 2,0 мл раствора бора трифторида в метаноле Р и кипятят в течение 30 мин, после чего прибавляют через холодильник 4,0 мл гептана Р и кипятят в течение 5 мин. Смесь охлаждают, прибавляют 10,0 мл натрия хлорида насыщенного раствора Р, встряхивают в течение 15 с и прибавляют такой объем натрия хлорида насыщенного раствора Р, чтобы верхний слой поднялся к горлу колбы. Отбирают 2,0 мл верхнего слоя, помещают в делительную воронку, промывают тремя порциями воды Р, по 2 мл каждая, и высушивают над натрия сульфатом безводным Р.

Растворы сравнения и оценка хроматограмм. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, следуют указаниям, приведенным в методе 1.

2.1.8.25. Полиненасыщенные жирные кислоты в маслах, содержащих омега-3 кислоты
(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Испытание может быть использовано для количественного определения эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), докозагексаеновой кислоты (ДГК) и общего содержания омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в лекарственных средствах с различной концентрацией омега-3 кислот в форме триглицеридов и сложных эфиров. В форме триглицеридов омега-3 кислоты содержатся в продуктах из рыбьего жира, жира печени рыб, маслах водорослей и концентратах омега-3 кислот. Результаты испытания выражают как содержание триглицеридов или этиловых эфиров.

Для количественного определения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот применяют метод газовой хроматографии с пламенно-ионизационной детекцией ([2.1.2.27](#)).

Испытания необходимо выполнять как можно быстрее, не допуская воздействия актиничного света, окислителей, катализаторов окисления (например, меди и железа) и воздуха.

Испытание проводят с этиловыми эфирами (all-Z)-эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновой кислоты (ЭПК; C20:5 n-3) и (all-Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислоты (ДГК; C22:6 n-3) или метиловыми эфирами (после дериватизации триглицеридов - стадия 2) в испытуемых образцах.

Внутренний стандарт: метилтрикозаноат Р.

Все испытуемые растворы готовят в двух повторностях.

СТАДИЯ 1.

Испытуемый раствор (а). Навеску испытуемого образца в соответствии с таблицей 2.1.8.25.-1 и 70,0 мг внутреннего стандарта растворяют в растворе 50 мг/л бутилгидрокситолуола Р в триметилпентане Р и доводят объем тем же раствором до 10,0 мл. Для растворения внутреннего стандарта допускается слабое нагревание до 60 °С. Полученный испытуемый раствор (а) используют для проведения испытаний на этиловые эфиры. Для определения триглицеридов испытание продолжить согласно стадии 2.

Таблица 2.1.8.25.-1.

Приблизительная сумма ЭПК + ДГК (%)	Навеска испытуемого образца (г)
30 - 50	0,4 - 0,5
50 - 70	0,3
70 - 90	0,25

Испытуемый раствор (б). Навеску испытуемого образца в соответствии с таблицей 2.1.8.25.-1 растворяют в растворе 50 мг/мл бутилгидрокситолуола Р в триметилпентане Р и доводят объем тем же раствором до 10,0 мл. Полученный раствор (б) используют для проведения испытаний на этиловые эфиры. Для определения триглицеридов испытание продолжить согласно стадии 2.

СТАДИЯ 2.

Затем в отдельные кварцевые пробирки вводят по 2,0 мл испытуемых растворов (а) и (б),

полученных на этапе 1. Для испарения растворителя через растворы пропускают слабый поток азота Р. Добавляют 1,5 мл натрия гидроксида раствор Р (20 г/л) в метаноле Р, создают над раствором прослойку азота Р, плотно закрывают пробкой ламинированную политетрафторэтиленом, тщательно перемешивают и нагревают на водяной бане в течение 7 мин. Оставляют для охлаждения.

В остывшие пробирки добавляют 2 мл раствора бора трихлорида в метаноле Р, вновь создают прослойку азота Р, плотно закрывают пробкой, тщательно перемешивают и нагревают на водяной бане в течение 30 мин. Охлаждают до 40 - 50 °С. Добавляют 1 мл триметилпентана Р, покрывают слоем азота Р, закрывают пробкой и энергично перемешивают не менее 30 с. Немедленно добавляют 5 мл натрия хлорида насыщенный раствор Р, покрывают азотом Р, закрывают пробкой и тщательно перемешивают не менее 15 с. Переносят количественно верхний слой в отдельную пробирку. В оставшийся раствор добавляют 1 мл триметилпентана Р, перемешивают и повторяют перенос. Объединенные экстракты триметилпентана промывают двумя порциями воды Р по 1 мл и высушивают над натрия сульфат безводный Р. Для высушивания на дно эксикатора помещают натрия сульфат безводный Р, сверху устанавливают решетку, на которой размещают открытые пробирки, плотно закрывают эксикатор и выдерживают до появления сухого остатка.

Растворы сравнения: растворы сравнения (a_1) и (a_2) готовят в двух повторностях; раствор сравнения (в) готовят только для триглицеридов в том случае, если на хроматограмме испытуемого раствора (а) явно не обнаруживается пик метилового эфира тетракоз-15-еновой кислоты.

- раствор сравнения (аф) Растворяют 70,0 мг внутреннего стандарта и 90,0 мг СО ФЕАЭС этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в растворе 50 мг/л бутилгидрокситолуола Р в триметилпентане Р и доводят объем тем же раствором до 10,0 мл. Для растворения внутреннего стандарта допускается слабое нагревание до 60 °С.

- раствор сравнения (a_2). 60,0 мг СО ФЕАЭС этилового эфира докозагексаеновой кислоты и 70,0 мг внутреннего стандарта растворяют в растворе 50 мг/л бутилгидрокситолуола Р в триметилпентане Р и доводят объем тем же раствором до 10,0 мл. Для растворения внутреннего стандарта допускается слабое нагревание до 60 °С. Для определения этиловых эфиров растворы сравнения (a_1) и (a_2) готовы. Для определения триглицеридов, продолжить стадию 2 таким же образом, как для испытуемых образцов (а) и (б).

- раствор сравнения (б). 0,300 г метиларахидата Р, 0,300 г метилбегената Р, 0,300 г метилпальмитата Р и 0,300 г метилстерата Р растворяют в растворе 50 мг/л бутилгидрокситолуола Р в триметилпентане Р и доводят объем тем же раствором до 10,0 мл;

- раствор сравнения (в). Навеску, содержащую 55,0 мг метилового эфира докозагексаеновой кислоты Р и 5,0 мг метилового эфира тетракоз-15-еновой кислоты Р растворяют в растворе 50 мг/л бутилгидрокситолуола Р в триметилпентане Р и доводят объем тем же раствором до 10,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка: капиллярная, из термостойкого кварца длиной не менее 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм покрытая макроглом 20 000 Р толщиной 0,2 мкм;

- газ-носитель: водород для хроматографии Р или гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 1 мл/мин;

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимой пробы: 1 мл;

- деление потока: 1:200, в качестве альтернативы - введение без деления потоков с контролем температуры (в этом случае необходимо перед введением испытуемые растворы развести 1/200 раствором 50 мг/л бутилгидрокситолуола Р в триметилпентане Р).

При необходимости корректируют скорость потока и (или) разведение образца таким образом, чтобы достигнуть коэффициента симметрии 0,8 - 1,5 для пиков метиловых или этиловых эфиров эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты, при этом на хроматограмме испытуемого раствора (б) должны отчетливо обнаруживаться пики, относящиеся к соответствующим эфирам (линоленовой кислоты (C18:3 n-3), стеаридоновой кислоты (C18:4 n-3), эйкозатетраеновой кислоты (C20:4 n-3), геникозапентаеновой кислоты (C21:5 n-3) и докозапентаеновой кислоты (C22:5 n-3)). В случае невыполнения требований, приоритет имеют четкие обнаружения соответствующих сложных эфиров, представленных выше для испытуемого раствора (б).

При необходимости, для получения коэффициента симметрии 0,8 - 1,5 для пиков, обусловленных компонентами раствора сравнения (б), корректируют скорость потока и (или) разбавление образца.

- режим изменения температуры:

	С делением потока		Без деления потока	
	Время (мин)	Температура (°C)	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 2	170	0 - 2	90
	2 - 25,7	170 → 240	2 - 4,7	90 → 170
	25,7 - 28	240	4,7 - 28	170 → 240
			28 - 30	240
Блок ввода проб (инжектор)		250		90 - 250 <*>
Детектор		270		270

<*> 90 °C при введении непосредственно в начало колонки.

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора сравнения (б) площади пиков компонентов метилпальмитата, метилстеарата, метиларахидата и метилбегената изменяются в соответствии с коэффициентами чувствительности, представленными в таблице 2.1.8.25.-2 (площадь пика умножается на коэффициент чувствительности); после применения метода нормализации, откорректированные площади пиков метиловых эфиров жирных кислот принимают за 100 процентов; нормализованное процентное содержание площади каждого метилового эфира жирной кислоты должны быть в пределах (+/- 1) процента от соответствующего массового процента;

Таблица 2.1.8.25.-2.

Метиловые эфиры жирных кислот	Коэффициент чувствительности
-------------------------------	------------------------------

Метилпальмитат	1,049
Метилстеарат	1,029
Метиларахидат	1,013
Метилбегенат	1

- разрешение:

- этиловые эфиры: не менее 1,2 между пиками метилтрикозаноата и этилового эфира геникозапентаеновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (а);

- триглицериды: не менее 1,2 между пиками метилового эфира докозагексаеновой кислоты и метилового эфира тетракоз-15-еновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора (а) или раствора сравнения (в);

- на хроматограмме, полученной с помощью испытуемого раствора (а), пики метилтрикозаноата и метилового эфира геникозапентаеновой кислоты при сравнении с хроматограммой, полученной с помощью испытуемого раствора (б) должны быть полностью разделены.

Содержание эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты в процентах с учетом их содержания в стандартных образцах рассчитывают по формуле:

$$\left(\frac{A_x \cdot m_1}{A_1 \cdot m_2} \right) \cdot R_f \cdot K \cdot 100,$$

где: R_f - коэффициент чувствительности для эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты, рассчитанный по формуле:

$$\frac{A_{x,3} \cdot m_{x,r}}{A_{x,r} \cdot m_{x,3}},$$

где: m_1 - масса внутреннего стандарта в испытуемом растворе (а) в миллиграммах;

m_2 - масса испытуемого образца в испытуемом растворе (а) в миллиграммах;

$m_{x,3}$ - масса внутреннего стандарта в растворе сравнения (а) (для определения эйкозапентаеновой кислоты) или в растворе сравнения (а₂) (для определения докозагексаеновой кислоты), в миллиграммах;

$m_{x,r}$ - масса СО ФEAЭC этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты в растворе сравнения (а₁) или СО ФEAЭC этилового эфира докозагексаеновой кислоты в растворе сравнения (а₂), в миллиграммах;

A_x - площадь пика этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты или этилового эфира докозагексаеновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора (а);

$A_{x,r}$ - площадь пика этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (а₁) или этилового эфира докозагексаеновой кислоты на хроматограмме раствора сравнения (а₂);

A_1 - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора (а);

$A_{x,3}$ - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограммах раствора сравнения (a_1) (для определения эйкозапентаеновой кислоты) или раствора сравнения (a_2) (для определения докозагексаеновой кислоты);

K - коэффициент пересчета между этиловыми эфирами и триглицеридами:

Этиловые эфиры K - 1,00;

Триглицериды K - 0,954 для эйкозапентаеновой кислоты;

K - 0,957 для докозагексаеновой кислоты.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ОМЕГА-3-КИСЛОТ

На основании полученных результатов количественного определения эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты рассчитывают общее содержание омега-3-кислот в процентах по формуле:

$$\text{ЭПК} + \text{ДГК} + \frac{A_{n-3}(\text{ЭПК} + \text{ДГК})}{A_{\text{ЭПК}} + A_{\text{ДГК}}},$$

где: ЭПК - содержание эйкозапентаеновой кислоты, в процентах;

ДГК - содержание докозагексаеновой кислоты, в процентах;

A_{n-3} - сумма площадей пиков, соответствующих эфирам линоленовой кислоты (C18:3 n-3), стеариδοновой кислоты (C18:4 n-3), эйкозатетраеновой кислоты (C20:4 n-3), геникозапентаеновой кислоты (C21:5 n-3) и докозапентаеновой кислоты (C22:5 n-3) на хроматограмме испытуемого раствора (б);

$A_{\text{ЭПК}}$ - площадь пика этилового эфира ЭПК на хроматограмме испытуемого раствора (б);

$A_{\text{ДГК}}$ - площадь пика этилового эфира ДГК на хроматограмме испытуемого раствора (б).

201080026-2022

2.1.8.26. Определение стеринов в жирных маслах

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

При отсутствии в частной фармакопейной статье ссылки на метод определения применяют метод 1. Любое изменение от метода 1 к методу 2 должно быть валидировано.

МЕТОД 1

Отделение стериновой фракции (ТСХ)

Получают неомыляемые вещества жирного масла и затем отделяют стериновую фракцию методом тонкослойной хроматографии ([2.1.2.26](#)), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля Р толщиной от 0,2 мм до 0,5 мм.

Испытуемый раствор (а). В колбу вместимостью 150 мл, снабженную обратным холодильником, помещают объем 2 г/л раствора бетулина Р в метиленхлориде Р, соответствующего около 10% бетулина от содержания стерина в образце, взятом для определения

(например, в случае оливкового масла прибавляют 500 мкл, в случае других растительных масел - 1500 мкл раствора бетулина). При наличии в частной фармакопейной статье указания на определение процентного содержания стеринов в стериновой фракции, то раствор бетулина допускается не прибавлять. Упаривают досуха в токе азота Р, прибавляют 5,00 г (m) испытуемого образца, добавляют 50 мл 2 М калия гидроксида спиртового раствора Р и нагревают на водяной бане в течение 1 ч, часто перемешивая содержимое колбы круговыми движениями. Охлаждают до температуры ниже 25 °С и с помощью 100 мл воды Р количественно переносят содержимое колбы в делительную воронку. Осторожно встряхивают с тремя порциями эфира, свободного от пероксидов, Р по 100 мл. Объединенные эфирные слои помещают в другую делительную воронку, содержащую 40 мл воды Р, осторожно встряхивают в течение нескольких минут, выдерживают до расслоения и отбрасывают водный слой. Эфирный слой промывают несколькими порциями воды Р по 40 мл до тех пор, пока водный слой не перестанет давать щелочную реакцию по фенолфталеину. Эфирный слой переносят в предварительно взвешенную колбу, промывая делительную воронку эфиром, свободным от пероксидов, Р. Эфир отгоняют с необходимыми предосторожностями и прибавляют к остатку 6 мл ацетона Р. Осторожно удаляют растворитель в токе азота Р, остаток сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Остаток переносят в небольшую пробирку с помощью метиленхлорида Р. Упаривают в токе азота до объема около 1 мл. В зависимости от неомыляемого содержимого масла концентрацию раствора доводят до (25 - 50) мг/мл.

Испытуемый раствор (б). 5,00 г рапсового масла Р обрабатывают в соответствии с указаниями для испытуемого образца, начиная со слов "добавляют 50 мл 2 М калия гидроксида раствора спиртового Р".

Испытуемый раствор (в). 5,00 г подсолнечного масла Р обрабатывают в соответствии с указаниями для испытуемого образца, начиная со слов "добавляют 50 мл 2 М калия гидроксида раствора спиртового Р".

Раствор сравнения. 25 мг холестерина Р и 10 мг бетулина Р растворяют в 1 мл метиленхлорида Р.

Для каждого испытуемого образца используют отдельную пластинку.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р;
- подвижная фаза: эфир Р - гексан Р (35:65, об/об);
- объем наносимый пробы: 10 мкл раствора сравнения (на расстоянии 20 мм от основания и 10 мм от левого края в виде полоски размером 10 мм);
- по 0,5 мл испытуемых растворов (а), (б), или (в) (на расстоянии 20 мм от основания в виде полоски размером 150 мм);
- пробег фронта подвижной фазы: 17 см от линии старта;
- высушивание: в токе азота Р;
- детектирование: в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм после опрыскивания раствором 2 г/л дихлорфлуоресцеина Р в этаноле безводном Р.

На хроматограмме раствора сравнения обнаруживаются полосы, соответствующие холестерину и бетулину. На хроматограммах испытуемых образцов обнаруживаются полосы со значениями R_f , соответствующим стеринам.

С хроматограммы каждого испытуемого раствора снимают слой силикагеля с полосами стерина, а также дополнительно силикагель на (2 - 3) мм выше и ниже видимых зон, соответствующих раствору сравнения, и помещают отдельно в три колбы вместимостью по 50 мл. В каждую колбу прибавляют по 15 мл метилхлорида Р и нагревают в течение 15 мин с обратным холодильником при перемешивании. Каждый раствор пропускают через стеклянный фильтр (40) (2.1.1.2) или подходящую фильтровальную бумагу и промывают каждый фильтр тремя порциями метилхлорида Р по 15 мл. Каждый из трех объединенных фильтратов и смывов помещают в три колбы, упаривают в токе азота Р до объема от 5 мл до 10 мл. Переносят содержимое каждой колбы в небольшие пробирки и упаривают в токе азота Р досуха.

Требование:

- на хроматограмме раствора сравнения обнаруживаются полосы, соответствующие холестерину и бетулину;

- на хроматограммах испытуемых растворов обнаруживаются полосы со значениями R_f , соответствующим стеринам.

Определение стерина (ГХ)

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27). Все операции проводят, защищая от влаги; растворы готовят непосредственно перед применением.

Испытуемый раствор. К стеринам, выделенным из испытуемого образца методом тонкослойной хроматографии, прибавляют свежеприготовленную смесь 0,04 мл хлортриметилсилана Р, 0,1 мл гексаметилдисилазана Р и 0,5 мл пиридина безводного Р и выдерживают не менее 5 мин; используют жидкую фазу.

Раствор сравнения (а). К 9 частям стерина, выделенных из рапсового масла Р методом тонкослойной хроматографии, прибавляют 1 часть холестерина Р. К полученной смеси добавляют свежеприготовленную смесь 0,04 мл хлортриметилсилана Р, 0,1 мл гексаметилдисилазана Р и 0,5 мл пиридина безводного Р и выдерживают не менее 5 мин; используют жидкую фазу.

Раствор сравнения (б). К стеринам, выделенным из подсолнечного масла Р методом тонкослойной хроматографии, прибавляют свежеприготовленную смесь 0,04 мл хлортриметилсилана Р, 0,1 мл гексаметилдисилазана Р и 0,5 мл пиридина безводного Р и выдерживают не менее 5 мин; используют жидкую фазу.

Условия хроматографирования:

- колонка: из термостойкого кварца капиллярная, длиной от 10 м до 30 м и внутренним диаметром от 0,25 мм до 0,32 мм, заполненная поли[метил(95)фенил(5)]силоксаном Р или поли(цианопротил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)силоксаном Р толщиной 0,25 мкм;

- газ-носитель: водород для хроматографии Р или гелий для хроматографии Р;

- линейная скорость газа-носителя: (30 - 50) см/с (водород) или (20 - 35) см/с (гелий);

- деление потока: 1:50 (водород) или 1:100 (гелий);

- температура колонки: 260 °С;

- температура блока для ввода проб: 280 °С;

- температура детектора: 290 °С;

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимой пробы: по 1 мкл испытуемого раствора, растворов сравнения (а) и (б).

Идентификация пиков: на хроматограмме раствора сравнения (а) обнаруживаются четыре основных пика, соответствующие холестерину, брассикастерину, кампестерину и β -ситостерину; на хроматограмме раствора сравнения (б) обнаруживаются 4 основных пика, соответствующие кампестерину, стигмастерину, β -ситостерину и $\Delta 7$ -стигмастенолу. Относительные времена удерживания пиков стерина по отношению к пику β -ситостерина приведены в таблице 2.1.8.26.-1.

Таблица 2.1.8.26.-1. - Относительные времена удерживания пиков стерина по отношению к пику β -ситостерина для двух различных колонок

Стерины	Поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)-(метил)(86)силоксан	Поли[метил(95)фенил(5)]силоксан
Холестерин	0,64	0,63
Брассикастерин	0,70	0,71
24-Метилен холестерин	0,79	0,80
Кампестерин	0,82	0,81
Кампестанол	0,83	0,82
Стигмастерин	0,87	0,87
$\Delta 7$ -Кампестерин	0,93	0,92
$\Delta 5,23$ -Сигмастадиенол	0,95	0,95
Клеростерин	0,96	0,96
β -Ситостерин	1	1
Ситостанол	1,01	1,02
$\Delta 5$ -Авенастерин	1,03	1,03
$\Delta 5,24$ -Сигмастадиенол	1,09	1,08
$\Delta 7$ -Сигмастенол <*>	1,13	1,12
$\Delta 7$ -Авенастерин	1,18	1,16
Бетулин	1,4	1,4

<*> В литературе данный стерин может быть также называться $\Delta 7$ -стигмастерином.

Пик внутреннего стандарта (бетулин) должен быть четко отделен от пиков определяемых стерина.

Идентифицируют пики, обнаруженные на хроматограмме испытуемого раствора.

Содержание каждого стерина в стериновой фракции испытуемого раствора рассчитывают в процентах по формуле:

$$\frac{S_i}{\sum S_i} \cdot 100,$$

где: S_i - площадь пика стерина на хроматограмме испытуемого раствора;

$\sum S_i$ - сумма площадей всех пиков стеринов, указанных в [таблице 2.1.8.26.-1](#), кроме пика бетулина.

При наличии указаний в частной фармакопейной статье содержание каждого стерина в стериновой фракции испытуемого образца в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{S \cdot m_s \cdot 100}{S_0 \cdot m},$$

где S - площадь пика определяемого стерина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика бетулина на хроматограмме раствора сравнения;

m - масса навески испытуемого образца в граммах;

m_s - масса навески добавленного бетулина P в миллиграммах.

МЕТОД 2

Приготовление неомыляемых веществ

Неомыляемые вещества готовят методом, описанным в испытании на неомыляемые вещества в частной фармакопейной статье на субстанцию. При отсутствии данного метода, неомыляемые вещества готовят методом, представленным в общей фармакопейной [статье 2.1.5.7](#). Неомыляемые вещества. После стадии нейтрализации этанол (96%) P упаривают, затем прибавляют 6 мл ацетона P и упаривают растворитель. Остаток сушат при температуре от 100 °C до 105 °C. Не требуется высушивание его до постоянной массы.

Параллельно в таких же условиях готовят неомыляемые вещества подсолнечного масла P , используемые, в частности, для идентификации стериновой фракции, которую следует собрать.

Отделение стериновой фракции (ЖХ)

Отделение стериновой фракции проводят методом жидкостной хроматографии. ([2.1.2.28](#)).

Испытуемый раствор. Высушенный остаток неомыляемых веществ переносят тремя порциями по 4 мл растворителя, используемого при получении неомыляемых веществ (обычно эфир P или петролейный эфир P), в пробирку вместимостью 15 мл, упаривают досуха в токе азота P . Остаток растворяют в объеме подвижной фазы, достаточном для получения концентрации около 40 мг/мл, прибавляют несколько капель 2-пропанола $P1$ для улучшения растворимости (обычно достаточно трех капель для обеспечения полного растворения). Полученный раствор пропускают через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Раствор сравнения. Готовят из неомыляемых веществ, полученных из подсолнечного масла

Р в соответствии с указаниями для испытуемого раствора.

Условия хроматографирования:

- предколонка: из нержавеющей стали длиной 0.005 м и внутренним диаметром 4,6 мм, покрытая слоем силикагеля для хроматографии Р сферическим размером частиц 5 мкм и размером пор 6 нм;

- колонка: из нержавеющей стали длиной 0.25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, покрытая слоем силикагеля для хроматографии Р сферическим с размером частиц 5 мкм и размером пор 6 нм;

- подвижная фаза: 2-пропанол Р1 - гексан Р (1:99, об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;

- детектор: ультрафиолетовой, длина волны 210 нм;

- объем вводимой пробы: по 50 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Идентификация пиков стерина (раствор сравнения): обнаруживаются два основных пика, элюирующимися примерно между 23 мин и 32 мин. Пики фракции стерина элюируются в конце хроматограммы.

Фракцию собирают на выходе детектора в пробирку с винтовой крышкой вместимостью 15 мл. Растворитель упаривают в токе азота Р.

Определение стерина (ГХ)

Определение стерина проводят методом газовой хроматографии ([2.1.2.27](#))

Испытуемый раствор. Растворяют фракцию стерина, выделенную из испытуемого раствора методом тонкослойной хроматографии на предыдущем этапе, в смеси 0,2 мл пиридина безводного Р и 0,2 мл смеси хлортриметилсилан Р - N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид Р (1:99, об/об), пробирку плотно закрывают пробкой и нагревают при температуре 80 °С в течение 20 мин. Затем охлаждают и используют жидкую фазу.

Раствор сравнения. Растворяют фракцию стерина, выделенную из раствора сравнения методом тонкослойной хроматографии на предыдущем этапе, в смеси 0,2 мл пиридина безводного Р и 0,2 мл смеси хлортриметилсилана Р - N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида Р (1:99, об/об), пробирку плотно закрывают пробкой и нагревают при температуре 80 °С в течение 20 мин. Затем охлаждают и используют жидкую фазу.

Также может быть использован СО ФЕАЭС холестерина отдельно или в смеси со стериновой фракцией подсолнечного масла. Дериватизацию проводят в соответствии с указаниями для испытуемого раствора.

Условия хроматографирования:

- колонка: капиллярная колонка из термостойкого кварца, длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм, покрытая слоем поли[метил(95)фенил(5)]силоксаном Р толщиной 0,25 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 2,6 мл/мин;

- деление потока: 1:25;

- объем вводимой пробы: 1 - 3 мкл (в зависимости от ожидаемого количества стерина в испытуемом растворе);

- режим изменения температуры:

Элемент	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 38	260
	38 - 44	260 → 290
	44 - 49	290
Блок для ввода проб		290
Детектор		290

Идентификация пиков (раствор сравнения): пики кампестерина, стигмастерина, β -ситостерина и Δ^7 -стигмастенола, стерина и относительные удерживания пиков по отношению к пику β -ситостерину, которые приведены в [таблице 2.1.8.26.-1](#).

Пригодность системы (раствор сравнения):

- разрешение: не более 4,0 между пиками кампестерина и стигмастерина.

Содержание каждого стерина в стериновой фракции испытуемого образца в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{S_i}{\sum S_i} \cdot 100,$$

где: S_i - площадь пика определяемого стерина на хроматограмме испытуемого образца;

$\sum S_i$ - сумма площадей всех пиков стерина, указанных в [таблице 2.1.8.26.-1](#), кроме пика бетулина.

2.1.9. ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

201090001-2019

2.1.9.1. Распадаемость таблеток и капсул

Испытание предназначено для определения способности таблеток и капсул, за исключением вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул, распадаться в жидкой среде за определенный промежуток времени в условиях, указанных ниже или в общей, или частной фармакопейной статье.

Образец считается распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки (капсулы), находящихся на сетке или прилипших к нижней поверхности диска, если использовались диски, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки. Наличие такого остатка должно быть оговорено в частной фармакопейной статье.

Для таблеток и капсул длиной не более 18 мм используют прибор А. Для таблеток и капсул большего размера используют прибор Б.

Испытание А для таблеток и капсул размером не более 18 мм

Оборудование. Прибор А (рисунок 2.1.9.1.-1) для определения распадаемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение на расстоянии не менее 53 и не более 57 мм в вертикальной плоскости при частоте 29 - 32 цикла в 1 мин.

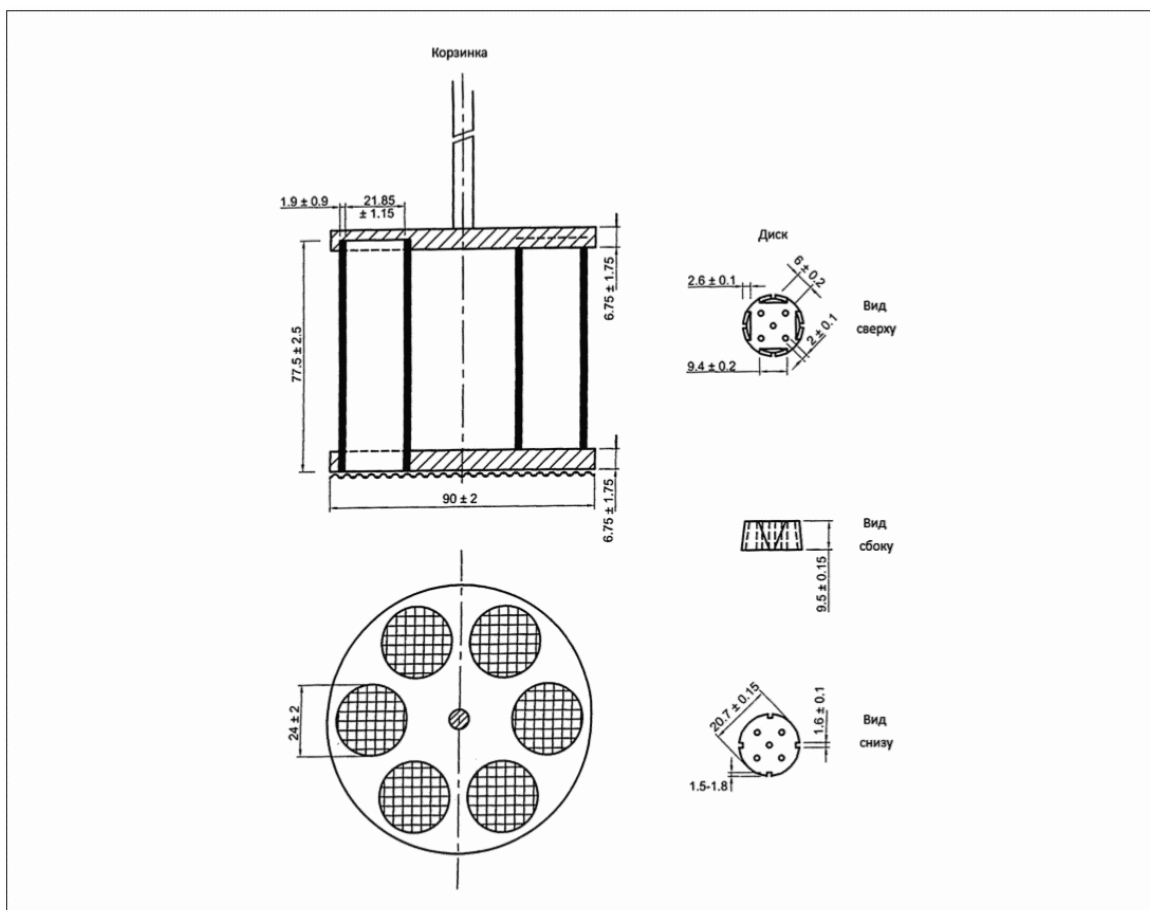


Рисунок 2.1.9.1.-1. - Устройство и размеры составных частей прибора А для определения распадаемости таблеток и капсул. Размеры указаны в миллиметрах

Основную часть прибора составляет сборная корзинка с 6 цилиндрическими стеклянными трубками длиной $77,5 \pm 2,5$ мм с внутренним диаметром $21,85 \pm 1,15$ мм и толщиной стенки $1,9 \pm 0,9$ мм. Трубки поддерживаются в вертикальном положении сверху и снизу двумя накладными пластмассовыми пластинами диаметром 90 ± 2 мм, толщиной $6,75 \pm 1,75$ мм с 6 отверстиями, каждое диаметром 24 ± 2 мм. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка с отверстиями размером $2,0 \pm 0,2$ мм из нержавеющей стальной проволоки диаметром $0,615 \pm 0,045$ мм. Пластины удерживаются жестко относительно друг друга вертикальными металлическими стержнями по окружности. Еще один металлический стержень прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзинку к механическому устройству, которое может поднимать и опускать ее. Время, требующееся для движения вверх, равно времени движения вниз; изменение направления движения происходит плавно.

Корзинка движется вертикально вдоль оси. Не должно быть заметного смещения оси в горизонтальной плоскости.

В конструкции прибора предусмотрено использование дисков. При этом каждая стеклянная трубка снабжается диском цилиндрической формы диаметром $20,7 \pm 0,15$ мм и высотой $9,5 \pm 0,15$ мм, изготовленным из прозрачной пластмассы с плотностью от 1,18 до 1,20 г/см³. В диске просверлены 5 параллельных отверстий диаметром $2,0 \pm 0,1$ мм; одно из них расположено в центре диска, остальные 4 - равномерно по кругу радиусом $6,0 \pm 0,2$ мм от центра диска. На боковой поверхности диска вырезаны 4 выемки трапециевидной симметричной формы, практически перпендикулярные верхней и нижней поверхностям диска. Параллельные стороны выемки совпадают с краями диска и параллельны воображаемой линии, соединяющей два соседних отверстия, расположенных по кругу. Длина параллельной стороны трапеции на нижней поверхности диска составляет от 1,5 до 1,8 мм, выемка имеет форму квадрата. Длина параллельной стороны трапеции на верхней поверхности диска составляет $9,4 \pm 0,2$ мм, и ее середина находится на расстоянии $2,6 \pm 0,1$ мм от окружности диска. Все поверхности диска гладкие.

Применение дисков оговаривается в общей или частной фармакопейной статье.

Корзинку помещают в стакан, высота которого составляет 149 ± 11 мм, внутренний диаметр - 106 ± 9 мм. Объем жидкости должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение сетка находилась ниже поверхности жидкости не менее чем на 15 мм, а при опускании корзинки в крайнее нижнее положение - на 25 мм выше дна сосуда, и верхние открытые концы стеклянных трубок - над поверхностью жидкости.

Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволочной сетки.

Методика. Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток (или капсул), если нет других указаний в общей или частной фармакопейной статье. В каждую из 6 трубок помещают по одному образцу и, если предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общей или частной фармакопейной статье, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на дополнительных 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны распасться.

Испытание Б для таблеток и капсул размером более 18 мм

Оборудование. Прибор Б (рисунок 2.1.9.1.-2) для определения распадаемости состоит из жесткой корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах (37 ± 2) °С, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение на расстоянии не менее 53 и не более 57 мм в вертикальной плоскости при частоте 29 - 32 цикла в 1 мин.

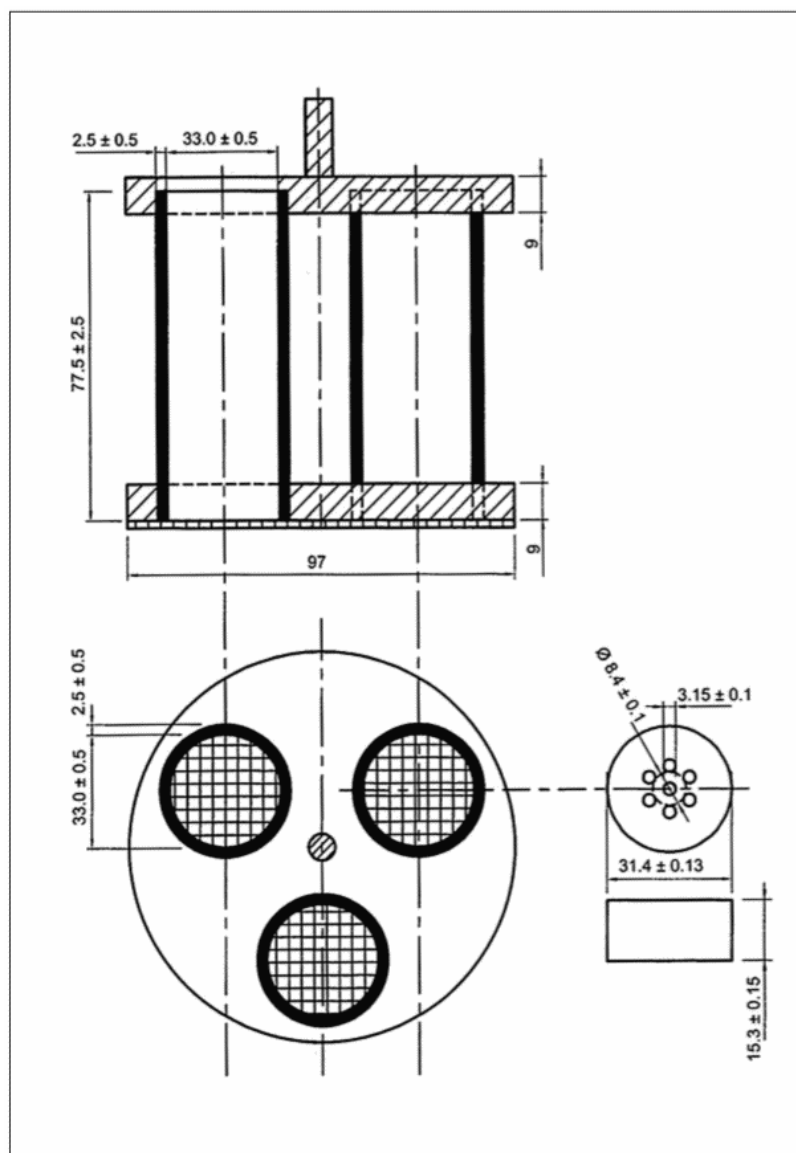


Рисунок 2.1.9.1.-2. - Устройство и размеры составных частей прибора Б для определения распадаемости таблеток и капсул. Размеры указаны в миллиметрах

Основную часть прибора составляет корзинка с 3 цилиндрическими стеклянными трубками длиной $77,5 \pm 2,5$ мм с внутренним диаметром $33,0 \pm 0,5$ мм и толщиной стенки $2,5 \pm 0,5$ мм. Трубки поддерживаются в вертикальном положении сверху и снизу двумя накладными пластмассовыми пластинами диаметром 97 мм, толщиной 9 мм с 3 отверстиями. Отверстия равноудалены от центра пластины и находятся на равном расстоянии друг от друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка с отверстиями размером $2,0 \pm 0,2$ мм из нержавеющей стальной проволоки диаметром $0,63 \pm 0,3$ мм. Пластины удерживаются жестко относительно друг друга на расстоянии 77,5 мм вертикальными металлическими стержнями по окружности. Еще один металлический стержень прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзинку к механическому устройству, которое может поднимать и опускать ее. Время, требующееся для движения вверх, равно времени движения вниз; изменение направления движения происходит плавно.

Корзинка движется вертикально вдоль оси. Не должно быть заметного смещения оси в горизонтальной плоскости.

В конструкции прибора предусмотрено использование дисков. Каждая стеклянная трубка снабжается диском цилиндрической формы диаметром $31,4 \pm 0,13$ мм и высотой $15,3 \pm 0,15$

мм, изготовленным из прозрачной пластмассы с плотностью от 1,18 до 1,20 г/см³. В диске просверлены 7 отверстий диаметром 3,15 +/- 0,1 мм; одно из них расположено в центре диска, остальные 6 - равномерно по кругу радиусом 4,2 мм от центра диска. Диски соответствуют размерам на [рисунке 2.1.9.1.-1](#).

Применение дисков оговаривается в общей или частной фармакопейной статье.

Автоматическое детектирование с использованием модифицированных дисков разрешается в тех случаях, когда применение дисков указано или разрешено. Такие диски по плотности материала и размерам должны соответствовать требованиям, приведенным в данном разделе.

Корзинку помещают в стакан. Объем жидкости должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение сетка находилась ниже поверхности жидкости не менее чем на 15 мм, а при опускании корзинки в крайнее нижнее положение - на 25 мм выше дна сосуда, и верхние открытые концы стеклянных трубок - над поверхностью жидкости.

Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволоочной сетки.

Методика. Для проведения испытания отбирают 6 образцов таблеток (или капсул) и проводят его либо с одновременным использованием двух корзинок, либо повторяя испытание. В каждую трубку помещают по одному образцу и, если предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общей или частной фармакопейной статье, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны распасться.

201090002-2019

2.1.9.2. Распадаемость суппозиториев, вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул

Испытание предназначено для определения способности суппозиториев, вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул размягчаться или распадаться в жидкой среде за определенный промежуток времени в условиях, указанных ниже, а также в частной фармакопейной статье или соответствующих общих фармакопейных статьях.

Оборудование. Прибор (Рисунок 2.1.9.2.-1) состоит из прозрачного стеклянного или пластмассового полого цилиндра с соответствующей толщиной стенок, внутри которого с помощью трех держателей закреплено металлическое устройство. Устройство представляет собой 2 перфорированных диска из нержавеющей металла, закрепленных на расстоянии около 30 мм друг от друга. Диаметр дисков почти равен внутреннему диаметру цилиндра, и в каждом диске имеется 39 отверстий диаметром 4 мм.

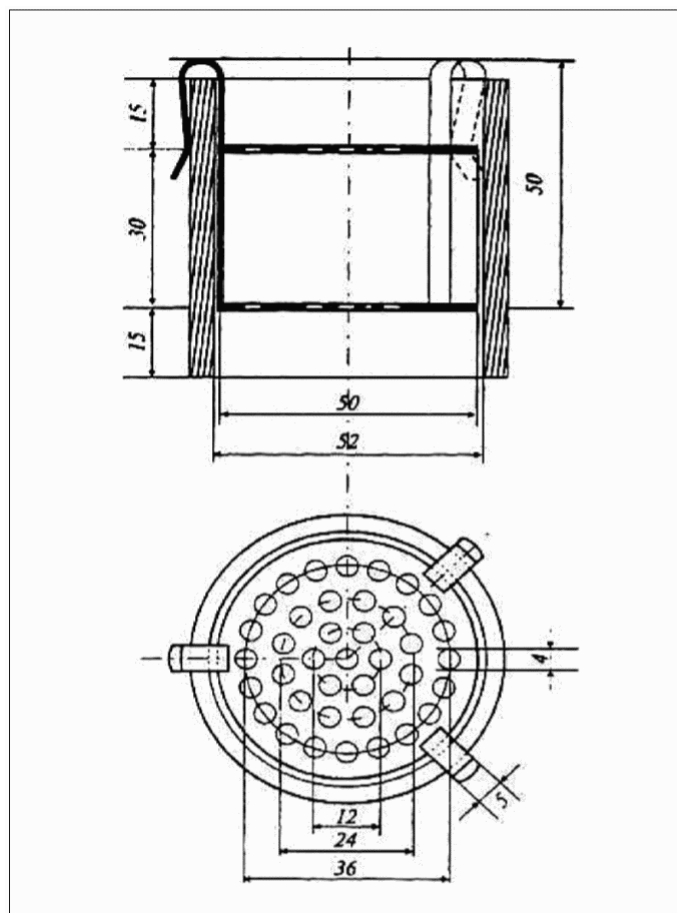


Рисунок 2.1.9.2.-1. - Прибор для определения распадаемости суппозитория. Размеры указаны в миллиметрах

Испытания проводят, используя 3 таких прибора, каждый из которых содержит отдельный образец. Каждый прибор помещают в сосуд с термостатирующим устройством, вместимостью не менее 4 л, заполненный жидкой средой.

В качестве жидкой среды используют воду, нагретую до $(36,5 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Сосуд снабжен медленно движущейся мешалкой и устройством, которое поддерживает прибор в вертикальном положении ниже поверхности жидкой среды не менее чем на 90 мм и дает возможность переворачивать его на 180° , не вынимая из среды.

Три прибора могут быть также помещены вместе в один сосуд вместимостью не менее 12 л.

Методика испытания для суппозитория.

Испытание проводят на трех суппозиториях. Каждый образец помещают на нижний диск устройства, устанавливают устройство в цилиндр прибора и закрепляют его. Помещают прибор в сосуд с жидкой средой и начинают испытание. Приборы переворачивают каждые 10 мин.

По истечении времени, указанного в частной фармакопейной статье, исследуют состояние анализируемых образцов.

Препарат выдерживает испытание, если все образцы распались.

Методика испытания для вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул. Используют описанный выше прибор, установленный на держателях (рисунок 2.1.9.2.-2). Прибор

помещают в лабораторный стакан подходящего диаметра, заполненный жидкой средой, при этом поверхность жидкой среды должна находиться немного ниже верхнего перфорированного диска. Затем с помощью пипетки прибавляют указанную жидкую среду до тех пор, пока перфорации диска не покроются лишь тонким слоем жидкой среды.

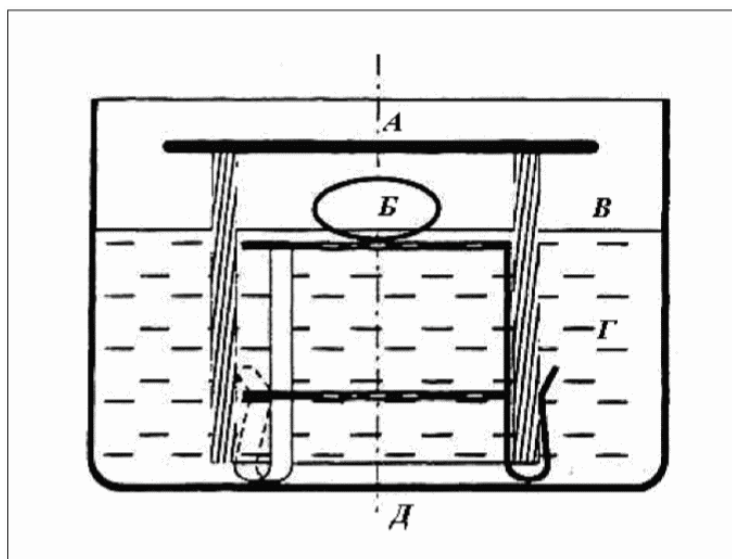


Рисунок 2.1.9.2.-2. - Прибор для определения распадаемости вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул. А - стеклянная пластинка; Б - вагинальная таблетка или ректальная капсула; В - поверхность воды; Г - вода; Д - стакан

Испытание проводят на трех вагинальных таблетках или трех ректальных или вагинальных капсулах. Каждую таблетку или капсулу в отдельности помещают на верхний диск устройства, накрывают прибор стеклянной пластинкой, чтобы поддержать соответствующие условия влажности.

По истечении времени, указанного в частной фармакопейной статье, исследуют состояние анализируемых образцов.

Препарат выдерживает испытание, если все образцы распались.

Интерпретация результатов. Образцы считаются распавшимися если:

а) образцы полностью растворились;

б) наблюдается разделение компонентов суппозитория: расплавленные липофильные вещества распределились на поверхности жидкой среды, нерастворимые компоненты осели на дно, а растворимые - растворились; в зависимости от состава и способа получения компоненты могут распределяться по одному или нескольким из указанных путей;

в) размягчение образца сопровождается заметным изменением формы, без полного разделения компонентов; размягчением считается также отсутствие у суппозитория твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки;

г) на перфорированном диске не осталось осадка, или оставшийся осадок состоит только из мягкой или пенообразной массы, не имеющей твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки (вагинальные таблетки);

д) наблюдается разрыв желатиновой оболочки ректальной или вагинальной капсулы, позволяющий освободиться ее содержимому.

2.1.9.3. Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм

Испытание "Растворение" предназначено для определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы в условиях, указанных ниже, а также в частной фармакопейной статье и соответствующих общих фармакопейных статьях.

Испытание "Растворение" проводится при контроле качества твердых дозированных лекарственных форм с целью подтверждения постоянства их свойств и надлежащих условий производственного процесса.

В зависимости от скорости высвобождения действующих веществ все твердые дозированные лекарственные формы (таблетки, гранулы (время растворения которых превышает 5 мин) и капсулы) подразделяются на группы:

1 группа: таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; гранулы (время растворения которых превышает 5 мин); гранулы, покрытые оболочкой; капсулы (таблетки, капсулы, гранулы со стандартным высвобождением);

2 группа: таблетки, капсулы и гранулы с отсроченным (отложенным) высвобождением;

3 группа: таблетки, капсулы и гранулы с пролонгированным высвобождением.

В данном разделе под единицей лекарственной формы понимают одну таблетку, или одну капсулу, или указанное количество гранул.

Прибор 1 (вращающаяся корзинка). Прибор (см. [рисунок 2.1.9.3.-1](#)) состоит из:

- цилиндрического сосуда для растворения (В) с полусферическим дном, изготовленного из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного инертного материала. Номинальная вместимость сосуда для растворения составляет 1000 мл; высота от 160 до 210 мм; внутренний диаметр от 98 до 106 мм;

- двигателя с регулятором скорости, поддерживающим скорость вращения корзинки в пределах +/- 4% от скорости вращения корзинки, указанной в частной фармакопейной статье;

+/- перемешивающего элемента, который состоит из вертикального вала (А), к нижней части которого прикреплена цилиндрическая корзинка (Б). Ось вращения вала не должна отклоняться от вертикальной оси сосуда более чем на 2 мм. Вращение вала должно быть плавным, без существенных колебаний.

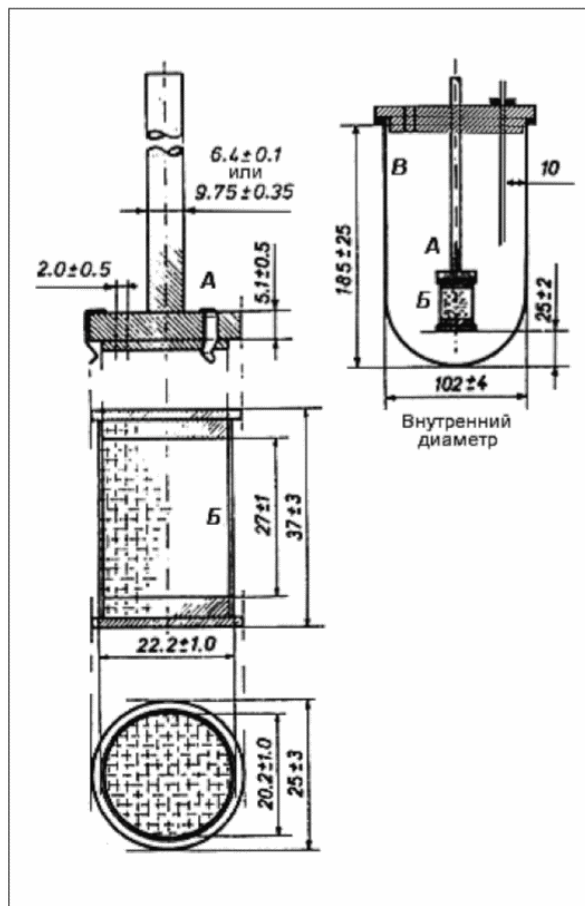


Рисунок 2.1.9.3.-1. - Прибор 1, перемешивающий элемент - корзинка (размеры в миллиметрах)

Корзинка состоит из двух частей: верхняя часть, имеющая отверстие диаметром $2,0 \pm 0,5$ мм, должна быть приварена к валу и снабжена 3 упругими зажимами или другим подходящим приспособлением, позволяющим удалять нижнюю часть корзинки для введения испытуемого лекарственного средства. Съемная часть корзинки сделана из сваренной прямым швом металлической проволочной сетки, в которой проволока диаметром $0,22 - 0,31$ мм образует отверстия размером $0,36 - 0,44$ мм. Сетка имеет форму цилиндра и сверху и снизу ограничена металлической оправой.

При использовании агрессивных кислых растворов может использоваться корзинка, покрытая слоем золота толщиной $2,5$ мкм.

Расстояние между дном сосуда для растворения и корзинкой должно составлять от 23 до 27 мм.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуда для растворения должны закрываться крышками с центральным отверстием для прохождения оси корзинки, а также с отверстиями для термометра и отбора проб.

Для поддержания температуры среды растворения ($37 \pm 0,5$) °С прибор должен быть оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.

Составные части прибора, а также окружающая среда, в котором находится прибор, не должны производить существенного движения, колебания или вибрации, выходящих за пределы плавного вращения перемешивающего элемента. Целесообразно использование прибора, позволяющего вести наблюдение за испытуемым препаратом и мешалкой в процессе испытания.

Прибор 2 (лопастная мешалка). Используют описанную выше комплектацию Прибора 1, где в качестве перемешивающего элемента устанавливают лопасть, состоящую из собственно лопасти и вала. Вал должен размещаться таким образом, чтобы его ось находилась на расстоянии не более 2 мм от любой точки вертикальной оси сосуда, и вращаться плавно без существенных колебаний, способных повлиять на результаты испытаний. Центральная вертикальная линия лопасти должна проходить через ось вала так, чтобы нижняя часть лопасти находилась на уровне нижней части вала. Лопастная мешалка соответствующей спецификации приведена на рисунке 2.1.9.3.-2. Расстояние между нижней частью лопасти и внутренней поверхностью дна сосуда в ходе испытания поддерживают на уровне 25 ± 2 мм. Лопасть и вал, изготовленные из металла или подходящего инертного жесткого материала, могут представлять собой цельную конструкцию. Допускается использование приспособления, состоящего из двух разъемных частей, сохраняющихся прочно закрепленными в процессе испытания.

(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

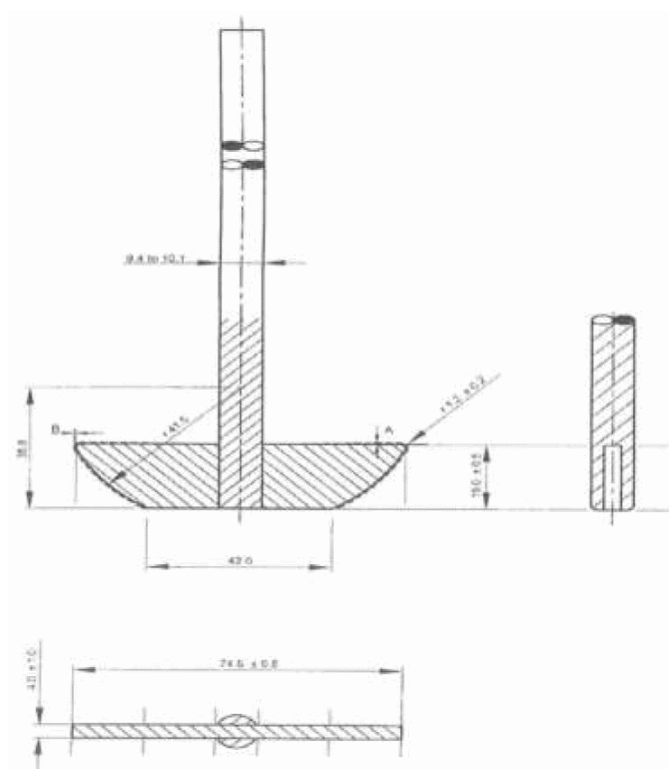


Рисунок 2.1.9.3.-2. - Прибор 2, перемешивающий элемент - лопасть. Размеры в миллиметрах.

На лопасть и вал может быть нанесено защитное инертное покрытие. Перед вращением лопасти единицу лекарственной формы помещают на дно сосуда. Для предотвращения всплывания к единице лекарственной формы прикрепляют небольшой кусочек инертного материала, например, несколько витков проволочной спирали или приспособление, приведенное на рисунке 2.1.9.3.-3. Допускается использование других валидированных приспособлений.

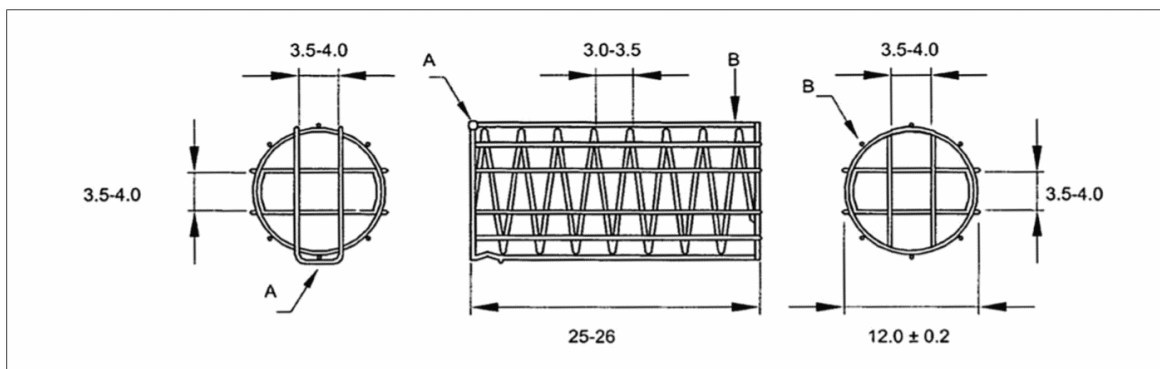


Рисунок 2.1.9.3.-3. - Альтернативное приспособление для погружения (размеры в миллиметрах). А - кислотоустойчивый проволочный зажим; В - кислотоустойчивая проволочная основа

Различия в размерах А и В должны составлять не более 0,5 мм при вращении вокруг центральной оси. Отклонения могут быть +/- 1,0 мм при отсутствии других указаний.

Прибор 3 (поршневой цилиндр). Прибор состоит из набора цилиндрических плоскодонных стеклянных сосудов; набора стеклянных цилиндров, совершающих возвратно-поступательные движения; инертных фиттингов (изготовленных из нержавеющей стали типа 316 или другого подходящего материала) и сит, изготовленных из подходящих несорбирующих инертных материалов и конструированных таким образом, что они закрывают дно и верх цилиндров, совершающих возвратно-поступательные движения; мотора и системы привода, приводящих в вертикальное возвратно-поступательное движение цилиндры в середине сосудов и, при необходимости, перемещающих их горизонтально в разных рядах сосудов. Сосуды частично погружают в водяную баню соответствующего размера, позволяющую поддерживать температуру $37 \pm 0,5$ °С в ходе испытания. Составные части прибора, а также окружающая среда, в которой находится прибор, не должны производить существенного движения, колебания или вибрации, выходящих за пределы плавного возвратно-поступательного движения цилиндров. Используют прибор с возможностью выбора скорости возвратно-поступательного движения цилиндров и поддержания ее значения в пределах +/- 5%. Целесообразно применение прибора, позволяющего вести наблюдение за испытуемым препаратом и цилиндрами, совершающими возвратно-поступательные движения. Во время испытания сосуды закрывают крышкой во избежание испарения. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье элементы прибора должны соответствовать размерам, приведенным на рисунке 2.1.9.3.-4.

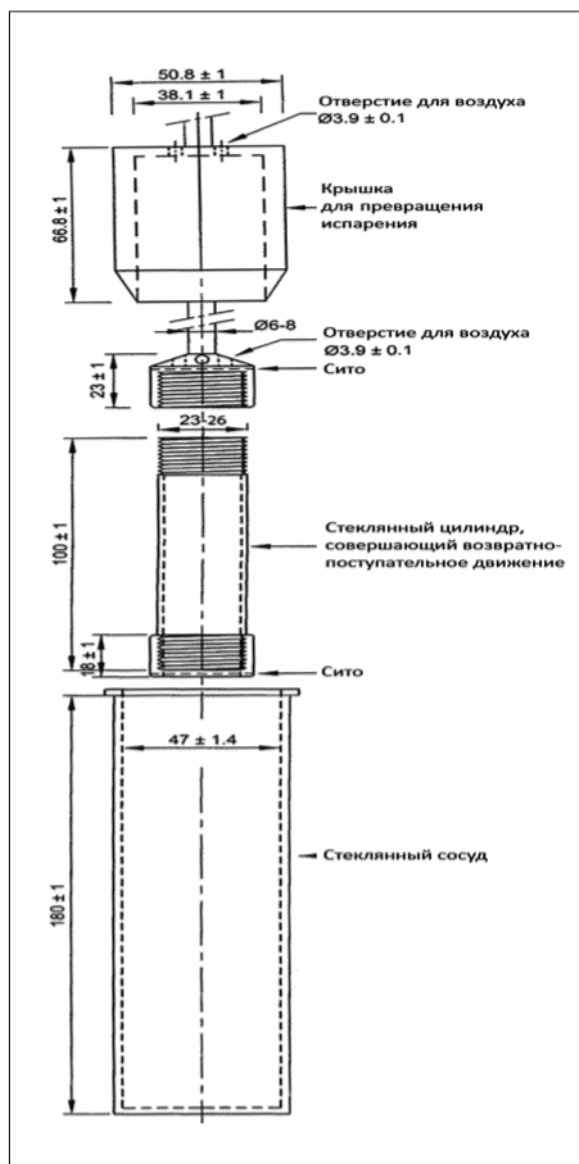


Рисунок 2.1.9.3.-4. - Прибор 3, стеклянный сосуд и поршневой цилиндр (размеры в миллиметрах при отсутствии других указаний)

Прибор 4 (проточная ячейка). Прибор состоит из резервуара и насоса для среды растворения; проточной ячейки; водяной бани для поддержания температуры среды растворения $37 \pm 0,5$ °C. Используют ячейку размером, указанным в частной фармакопейной статье.

Среду растворения прокачивают вверх через проточную ячейку с помощью насоса. Насос должен иметь диапазон изменения подачи потока от 240 мл/ч до 960 мл/ч со стандартными скоростями 4 мл/мин, 8 мл/мин и 16 мл/мин и обеспечивать постоянство потока с точностью $\pm 5\%$ от номинальной скорости потока; профиль потока должен быть синусоидальным с пульсацией 120 ± 10 пульс/мин. Допускается применение насоса без пульсаций. Методика испытания с использованием проточной ячейки должна содержать параметры скорости потока и пульсации.

Проточную ячейку (см. рисунки 2.1.9.3.-5 и 2.1.9.3.-6), изготовленную из прозрачного инертного материала, устанавливают вертикально, используя систему фильтров, предотвращающих попадание не растворившихся частиц из верхней части ячейки. Стандартные диаметры ячейки составляют 12 мм и 22,6 мм; нижний конус обычно заполняют маленькими стеклянными шариками диаметром около одного миллиметра. С целью защиты трубки ввода жидкости на вершине конуса помещают один шарик диаметром около 5 мм. Для особых дозированных форм (см. рисунки 2.1.9.3.-5 и 2.1.9.3.-6) возможна установка держателя таблеток.

Ячейку погружают в водяную баню и поддерживают температуру $37 \pm 0,5$ °С.

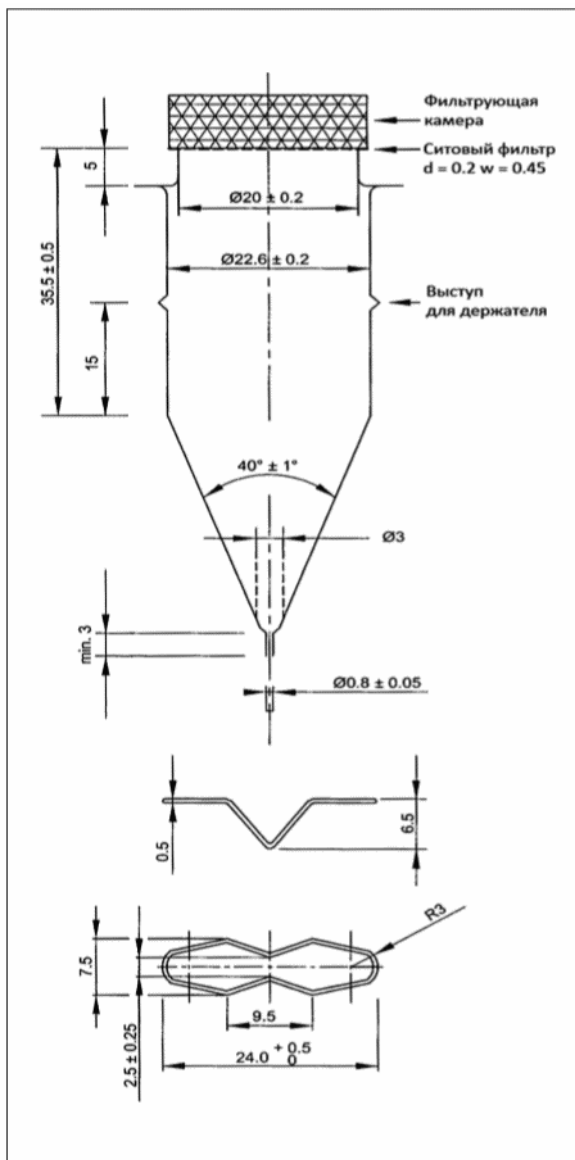


Рисунок 2.1.9.3.-5. - Прибор 4, большая ячейка для таблеток и капсул (вверху), держатель таблеток для большой ячейки (внизу) (размеры в миллиметрах при отсутствии других указаний)

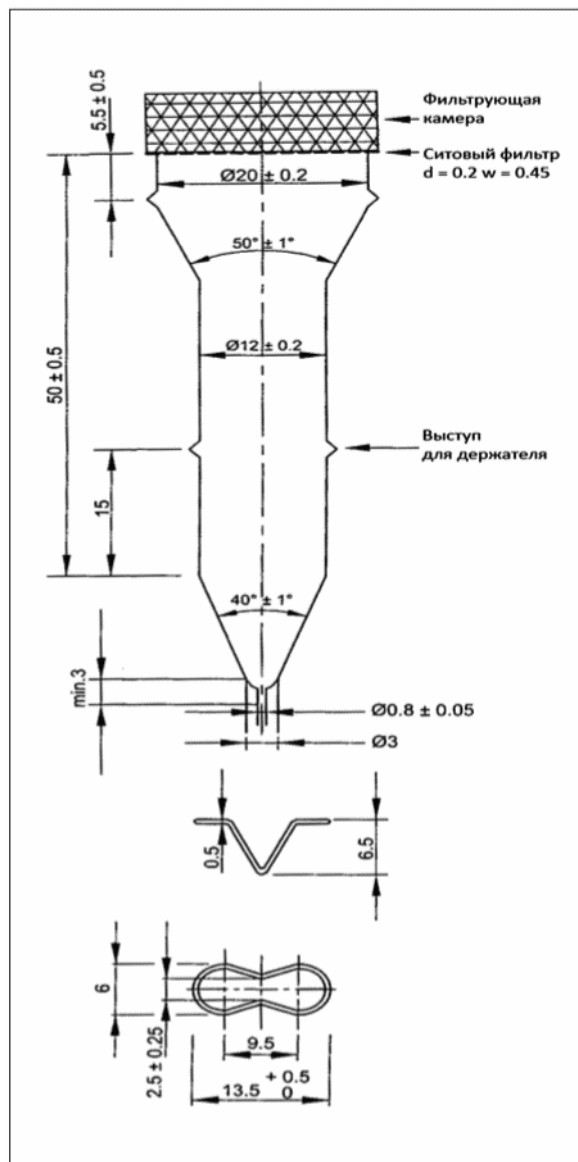


Рисунок 2.1.9.3.-6. - Прибор 4, маленькая ячейка для таблеток и капсул (вверху), держатель таблеток для маленькой ячейки (внизу) (размеры в миллиметрах при отсутствии других указаний)

Для фиксации кюветного приспособления в приборе используют зажим и два O-образных кольца. С целью защиты от вибраций, вызываемых насосом, модуль растворения отделяют от насоса. При этом положение насоса не должно быть выше уровня резервуарных сосудов. Соединительные трубки должны быть по возможности короче, изготовлены из подходящего инертного материала, например, из политетрафторэтилена, с внутренним диаметром 1,6 мм и инертными фланцевыми наконечниками.

Проверка пригодности прибора. Испытание должно включать установление соответствия размерам и требованиям, приведенным выше. Кроме того, в ходе испытания необходима периодическая проверка таких критических параметров, как объем и температура среды растворения, скорость вращения (Приборы 1 и 2), скорость погружения (Прибор 3) и скорость потока среды (Прибор 4). Проверку пригодности прибора для испытания на растворение проводят периодически.

Отбор проб

Отбор проб осуществляется из зоны сосуда для растворения, находящейся на S расстояния

между поверхностью среды растворения и верхней частью съемного элемента корзинки или лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения.

Время отбора проб должно быть указано в частной фармакопейной статье и должно соблюдаться с точностью +/- 2%.

Для препаратов 1 группы, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, время отбора проб - через 45 мин после начала испытания.

Для препаратов 2 группы должны быть указаны 2 отдельных нормируемых временных интервала - для кислотной стадии и щелочной стадии.

Для препаратов 3 группы должно быть указано не менее 3 временных интервалов.

После каждого отбора пробы объем среды растворения должен быть возмещен тем же растворителем в объеме, равном объему отобранной аликвоты. Если предварительными исследованиями показано, что пополнение среды растворения не является обязательным, убыль среды растворения должна учитываться при расчете количества лекарственного средства, высвободившегося в среду растворения.

Аликвота раствора, отобранная из среды растворения, сразу же фильтруется через инертный фильтр, который не должен абсорбировать действующее вещество из раствора и содержать вещества, способные экстрагироваться средой растворения. Размер пор фильтра должен составлять не более 0,45 мкм, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Центрифугирование аликвоты допускается только при обосновании невозможности применения фильтрации пробы и валидации методики пробоподготовки.

Аналитический метод количественного определения действующего вещества в растворе должен быть описан в частной фармакопейной статье и валидирован в соответствии с установленными требованиями.

Если оболочка капсулы влияет на результаты анализа, то определяют фактор коррекции (поправку), для чего проводят испытание "Растворение" на капсулах, используемых при производстве данной лекарственной формы, не содержащих действующего вещества. Фактор коррекции учитывается при расчете содержания действующего вещества, высвободившегося в среду растворения. Фактор коррекции не должен превышать 25% от заявленного содержания действующего вещества.

Методика испытания

Таблетки, капсулы, гранулы со стандартным высвобождением

В сосуд прибора для растворения (приборы 1 и 2) помещают указанный объем среды растворения. Доводят температуру среды растворения до (37 +/- 0,5) °С.

При использовании прибора 1 (вращающаяся корзинка) при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, помещают по одной единице лекарственной формы в каждую из 6 сухих корзинок аппарата. Опускают корзинки в среду растворения и включают мотор, вращающий перемешивающее устройство.

При использовании прибора 2 (лопастная мешалка), если нет других указаний в частной фармакопейной статье, по одной единице лекарственной формы помещают непосредственно в каждый из 6 сосудов со средой растворения до начала вращения мешалки. Для предотвращения всплывания таблеток и капсул на поверхность среды растворения комплектность прибора предусматривает соответствующее приспособление. Необходимо соблюдать осторожность для

того, чтобы избежать оседания пузырьков воздуха на поверхности таблетки или капсулы.

При использовании прибора 3 (поршневой цилиндр) указанный объем среды растворения (+/- 1%) помещают в каждый сосуд прибора, собирают прибор, нагревают среду растворения до температуры (37 +/- 0,5) °С и удаляют термометр. Одну единицу лекарственной формы помещают в каждый поршневой цилиндр, совершающий возвратно-поступательные движения, избегая образования пузырьков воздуха на ее поверхности. Затем прибор приводят в действие в соответствии с указаниями. Во время возвратно-поступательного вверх-вниз движения цилиндр проходит общее расстояние 9,9 - 10,1 см. В течение указанного интервала времени или в каждом из указанных промежутков времени поднимают цилиндры и отбирают порцию пробы из центра между поверхностью среды растворения и дном каждого сосуда.

При использовании прибора 4 (проточная ячейка) - помещают 1 шарик диаметром (5,0 +/- 0,5) мм и затем стеклянные шарики подходящего размера, обычно (1,0 +/- 0,1) мм (входят в комплект прибора), на дно конической части проточной ячейки для предотвращения прохождения жидкости в трубку. Единицу лекарственной формы, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в ячейку или непосредственно в слой стеклянных шариков. Закрывают аппарат фильтрующей системой.

Испытуемые пробы фильтруют сразу после их отбора при отсутствии других указаний. Используют инертный фильтр, не абсорбирующий активное вещество и не содержащий экстрагирующихся веществ, способных повлиять на результаты анализа.

Анализ пробы проводят, используя подходящий метод количественного определения. При необходимости повторяют испытание на дополнительном количестве единиц дозированной лекарственной формы.

Таблетки, капсулы, гранулы с отсроченным (отложенным) высвобождением

Для твердых лекарственных форм 2 группы может применяться одна из 2 альтернативных методик проведения испытания "Растворение" с использованием приборов 1 или 2.

Ссылка на используемую методику и прибор приводится в частной фармакопейной статье.

Методика 1. Испытание проводят в две стадии.

1-я стадия (кислотная). По 750 мл 0,1 М хлороводородной кислоты, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в каждый из 6 сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до (37 +/- 0,5) °С. Помещают по одной единицы лекарственной формы, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, в каждый из 6 сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через 2 ч, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, отбирают аликвоту и сразу же продолжают процесс растворения в щелочной среде, как описано ниже.

Отобранную аликвотную часть раствора анализируют по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытаний на 1-й стадии считаются удовлетворительными, если количество действующего вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям [раздела "Интерпретация результатов"](#) (см. [таблицу 2.1.9.3.-2](#)).

Таблица 2.1.9.3.-1. - Интерпретация результатов испытания "Растворение" для твердых дозированных лекарственных форм 1 группы

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерии приемлемости
---------	------------------------------	-----------------------

S_1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее $Q + 5\%$ от номинального содержания действующего вещества
S_2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 12 испытуемых единиц лекарственной формы ($S_1 + S_2$) должно быть не менее Q и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы менее $Q - 15\%$ от номинального содержания действующего вещества
S_3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 24 испытуемых единиц лекарственной формы ($S_1 + S_2 + S_3$) должно быть не менее Q ; только для 2 единиц может быть менее $Q - 15\%$, и ни для одной единицы не должно быть менее $Q - 25\%$ от номинального содержания действующего вещества

Таблица 2.1.9.3.-2. - Интерпретация результатов испытания "Растворение" для твердых дозированных лекарственных форм 2 группы.

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерии приемлемости
1-я стадия (кислотная)		
A1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не более 10% от номинального содержания действующего вещества
A2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 12 испытуемых единиц ($A_1 + A_2$) не должно быть более 10% от заявленного содержания действующего вещества и не должно быть ни одной единицы, количество высвободившегося действующего вещества из которой превышает 25% от номинального содержания
A3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 24 испытуемых единиц ($A_1 + A_2 + A_3$) не должно быть более 10% от заявленного содержания действующего вещества и не должно быть ни одной единицы, количество высвободившегося действующего вещества из которой превышает 25% от номинального содержания
2-я стадия (буферная)		
B1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее $Q + 5\%$ от номинального содержания действующего вещества
B2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 12 испытуемых единиц ($B_1 + B_2$) должно быть не менее Q и не должно быть ни одной единицы,

где в среду растворения высвободилось бы менее Q - 15% от номинального содержания действующего вещества

V_3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 24 испытуемых единиц ($V_1 + V_2 + V_3$) должно быть не менее Q ; только для 2 единиц может быть менее Q - 15%, и ни для одной единицы не должно быть менее Q - 25% от номинального содержания действующего вещества
-------	----	---

2-я стадия (буферная). В каждый из 6 сосудов для растворения прибавляют по 250 мл 0,2 М раствора тринатрия фосфата додекагидрата Р ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), температура которого составляет ($37 \pm 0,5$) °С (перемешивающее устройство прибора продолжает работать). Доводят рН среды растворения до значения 6,80 \pm 0,052 М хлороводородной кислотой или 2 М раствором натрия гидроксида.

Продолжают процесс растворения в течение 45 мин, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. После отбора пробы раствора проводят определение содержания действующего вещества в растворе по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытаний на 2-й стадии считаются удовлетворительными, если количество действующего вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям [раздела "Интерпретация результатов"](#) (см. [таблицу 2.1.9.3.-2](#)).

Примечание. Процедура добавления 0,2 М раствора тринатрия фосфата додекагидрата и доведения рН среды растворения до заданного значения должна проводиться в течение не более 5 мин.

Методика 2. Испытание проводят в две стадии.

1-я стадия (кислотная). По 1000 мл 0,1 М хлороводородной кислоты, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в каждый из 6 сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до ($37 \pm 0,5$) °С. Помещают по одной единице лекарственной формы, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, в каждый из 6 сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через 2 ч, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, отбирают аликвоту и сразу же продолжают процесс растворения в щелочной среде, как описано ниже.

Отобранную аликвотную часть раствора анализируют по методике, описанной в частной фармакопейной статье.

Результаты испытаний на 1-й стадии считаются удовлетворительными, если количество действующего вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям [раздела "Интерпретация результатов"](#) (см. [таблицу 2.1.9.3.-2](#)).

2-я стадия (буферная). Из каждого сосуда для растворения удаляют 0,1 М хлороводородную кислоту и помещают по 1000 мл фосфатного буферного раствора рН 6,8 (2) с температурой ($37 \pm 0,5$) °С. Допустимо переносить испытуемые единицы твердой дозированной лекарственной формы из сосудов для растворения, содержащих 0,1 М хлороводородную кислоту, в сосуды для растворения, содержащие по 1000 мл фосфатного буферного раствора рН 6,8 (2) с температурой ($37 \pm 0,5$) °С.

Процесс растворения продолжают в течение 45 мин, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. Затем отбирают аликвоту и сразу же анализируют по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытания на 2-й стадии считаются удовлетворительными, если количество действующего вещества, высвободившегося в среду

растворения, соответствует критериям [раздела "Интерпретация результатов"](#) (см. [таблицу 2.1.9.3.-2](#)).

Примечание. Приготовление фосфатного буферного раствора с pH 6,8 (2). Смешивают 0,1 М хлороводородную кислоту и 0,20 М раствор тринатрия фосфата додекагидрата в соотношении 3:1 (об/об) и при необходимости доводят pH полученного раствора до значения 6,80 +/- 0,052 М хлороводородной кислотой или 2 М раствором натрия гидроксида.

При использовании прибора 3 (поршневой цилиндр) применяют [методику 2](#).

Для кислотной стадии используют один ряд сосудов, для буферной стадии - следующий ряд сосудов при указанном объеме среды растворения (обычно 300 мл).

При использовании прибора 4 (проточная ячейка) возможно использование [методик 1 и 2](#).

Таблетки, капсулы, гранулы с пролонгированным высвобождением

Для твердых дозированных лекарственных форм 3 группы прибор, методика испытания и аналитический метод определения содержания действующего вещества в растворе должны быть описаны в частной фармакопейной статье в соответствии с требованиями, указанными выше для твердых лекарственных форм с обычным высвобождением.

Интерпретация результатов

1 группа. Таблетки, капсулы, гранулы со стандартным высвобождением.

Если не указано иначе в частной фармакопейной статье, количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, имеющую температуру (37 +/- 0,5) °C, в течение 45 мин при скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин должно составлять не менее 75% (Q) от номинального содержания. Количество Q - нормируемое количество растворившегося действующего вещества, выраженное в процентах от номинального содержания.

Испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в [таблице 2.1.9.3.-1](#), уровень S₁.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в [таблице 2.1.9.3.-1](#), уровень S₁, то испытание "Растворение" повторяют еще на 6 единицах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно [таблице 2.1.9.3.-1](#), уровень S₂.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно [таблице 2.1.9.3.-1](#), уровень S₃.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

2 группа. Твердые лекарственные формы с отсроченным (отложенным) высвобождением.

Испытание проводят на 6 единицах твердой дозированной лекарственной формы для каждой стадии (кислотной и буферной).

Результаты испытания на каждой стадии считаются удовлетворительными, если количество

действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в [таблице 2.1.9.3.-2](#), уровень A₁.

Если не указано иначе в частной фармакопейной статье, значение Q считают равным 75%.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание "Растворение" повторяют еще на 6 единицах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно [таблице 2.1.9.3.-2](#), уровень A₂.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно [таблице 2.1.9.3.-2](#), уровень A₃.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

3 группа. Твердые лекарственные формы с пролонгированным высвобождением.

Испытание проводят на 6 единицах твердой дозированной лекарственной формы. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в [таблице 2.1.9.3.-3](#), уровень L₁.

Таблица 2.1.9.3.-3. - Интерпретация результатов испытания "Растворение" для твердых дозированных лекарственных форм 3 группы.

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерии приемлемости
L ₁	6	Не должно быть ни одной испытуемой единицы, для которой количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества находится за пределами установленных диапазонов и менее значения, установленного для конечного времени испытания
L ₂	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 12 испытуемых единиц (L ₁ + L ₂) должно лежать в пределах установленных диапазонов и должно быть не менее значения, установленного для конечного времени испытания. Ни одно индивидуальное значение не должно больше чем на 10% от номинального содержания выходить за пределы установленных диапазонов и быть более чем на 10% от номинального содержания ниже значения, установленного для конечного времени испытания
L ₃	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 24 испытуемых единиц (L ₁ + L ₂ + L ₃) должно лежать в пределах установленных диапазонов и должно быть не менее значения, установленного для конечного времени испытания.

Не более чем для 2 из 24 единиц количество высвободившегося вещества может более чем на 10% от заявленного содержания выходить за пределы установленных диапазонов и быть более чем на 10% от номинального содержания ниже значения, установленного для конечного времени испытания.

Ни для одной единицы количество высвободившегося вещества не должно более чем на 20% от номинального содержания выходить за пределы установленных диапазонов и быть более чем на 20% от номинального содержания ниже значения, установленного для конечного времени испытания

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание "Растворение" повторяют еще на 6 единицах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно [таблице 2.1.9.3.-3](#), уровень L₂.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно [таблице 2.1.9.3.-3](#), уровень L₃.

Если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям, серия бракуется.

201090004-2019

2.1.9.4. Испытание на растворение для трансдермальных пластырей

Испытание предназначено для определения количества действующего вещества, которое высвобождается в среду растворения из трансдермального пластыря за определенный промежуток времени в условиях, указанных ниже или в частной фармакопейной статье. Растворение действующего вещества может происходить как в результате непосредственного его высвобождения из трансдермального пластыря в среду растворения, так и в результате высвобождения его в среду растворения через полимерную мембрану (скорость высвобождения).

В частной фармакопейной статье указывают:

- тип прибора;
- описание держателя для трансдермального пластыря;
- площадь контакта трансдермального пластыря со средой растворения для определения скорости высвобождения действующего вещества или площадь контакта трансдермального пластыря с полимерной мембраной со средой растворения для определения скорости подачи действующего вещества;
- способ закрепления трансдермального пластыря;
- для прибора 1 - применяемая полимерная мембрана (при определении скорости подачи лекарственного вещества из трансдермального пластыря);
- состав и объем среды растворения;
- скорость вращения мешалки;

- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения действующего вещества или веществ, высвободившихся в среду растворения;
- критерии приемлемости.

Оборудование

Используют прибор 2 "Лопастная мешалка", описанный в ОФС "Растворение для твердых дозированных лекарственных форм", который путем внесения дополнительных элементов может быть модифицирован в три самостоятельных прибора:

- прибор 1 - содержит держатель для трансдермального пластыря;
- прибор 2 - оснащен диском из нержавеющей стали для закрепления на его поверхности трансдермального пластыря;
- прибор 3 - взамен лопастной мешалки содержит цилиндр из нержавеющей стали.

Прибор выбирают в зависимости от состава, размеров и формы пластыря.

Прибор 1. На дно сосуда для растворения помещен держатель для трансдермального пластыря (рисунок 2.1.9.4.-1), выполненный из химически инертного материала. Держатель (экстракционная ячейка) состоит из опорной части (основания), предназначенной для закрепления пластыря, и покровной части (крышечки) с центральным отверстием необходимого диаметра, подбираемого в соответствии с размером трансдермального пластыря. В конструкции держателя может применяться также полимерная мембрана, помещаемая между основанием и крышечкой. При определении скорости подачи лекарственного вещества в среду растворения из трансдермального пластыря через полимерную мембрану конструкция держателя не должна допускать контакт трансдермального пластыря со средой растворения.



Рисунок 2.1.9.4.-1. - Схема прибора 1

Полимерная мембрана применяется, когда непосредственный контакт поверхности трансдермального пластыря, высвобождающей действующее вещество, со средой растворения

недопустим. Скорость диффузии лекарственного вещества в мембране должна быть постоянной во время проведения испытания и не должна оказывать влияния на кинетику процесса. Толщина мембраны должна обеспечивать ее механическую прочность и неизменность свойств во время проведения испытания.

Основание. Центральная часть основания образует полость, предназначенную для укрепления пластыря. Полость имеет глубину 2,6 мм и диаметр, соответствующий размеру испытуемого пластыря. Допускается использование следующих диаметров: 27 мм, 38 мм, 45 мм, 52 мм, соответствующих объемам 1,48 мл, 2,94 мл, 4,13 мл, 5,52 мл (рисунок 2.1.9.4.-2).

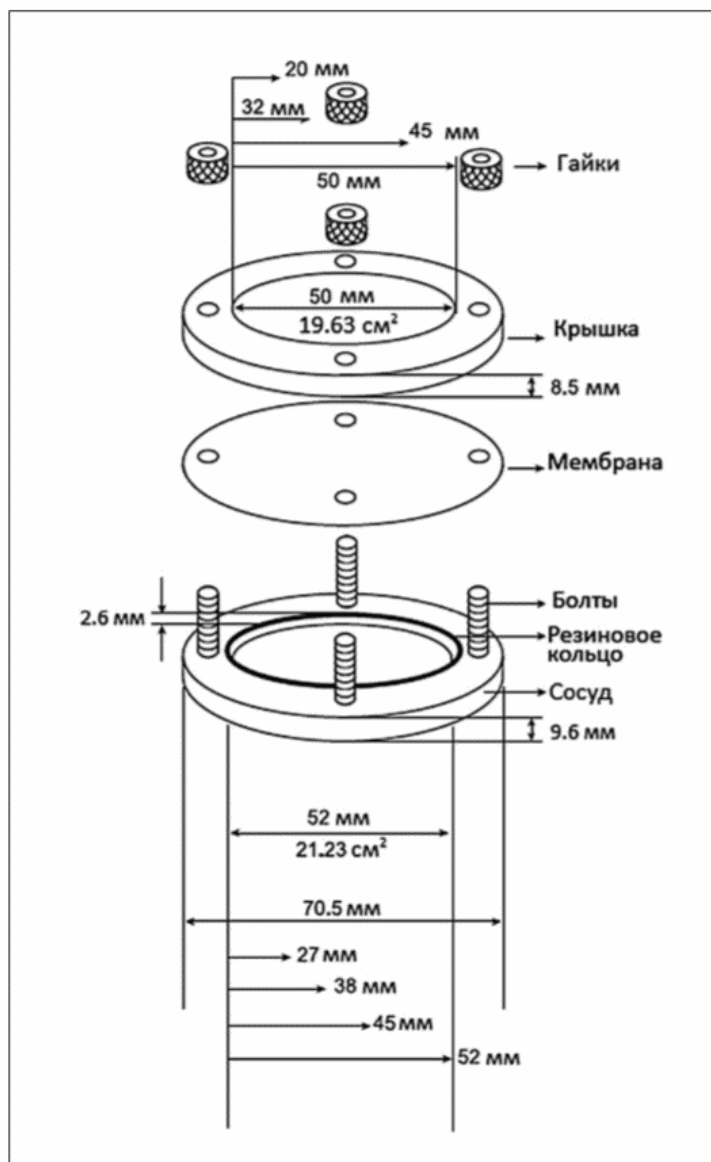


Рисунок 2.1.9.4.-2. - Экстракционная ячейка

Крышечка. Крышечка имеет отверстие в центре с диаметром, подобранным согласно размеру испытуемого пластыря. Пластырь, таким образом, может располагаться точно в центре, а поверхность его высвобождения ограничиваться. Допускается использование следующих диаметров: 20 мм, 32 мм, 40 мм, 50 мм, соответствующих площадям 3,14 см², 8,03 см², 12,56 см², 19,63 см². Крышечку удерживают с помощью гаек, накрученных на болты, вставленные в основание. Крышечку и основание герметизируют резиновым кольцом, которое надевается на сосуд (рисунок 2.1.9.4.-2).

Держатель с закрепленным в нем трансдермальным пластырем (или трансдермальным пластырем с мембраной) помещают на дно сосуда высвобождающей поверхностью вверх параллельно нижнему краю лопасти мешалки, Объем среды растворения между держателем и дном сосуда должен быть минимальным, расстояние между поверхностью держателя и нижним краем лопасти мешалки должно составлять 25 ± 2 мм и не меняться в течение испытания.

Прибор 2. В данном приборе используется сборный диск из нержавеющей стали в виде сетки с размером отверстий 125 мкм (рисунок 2.1.9.4.-3).

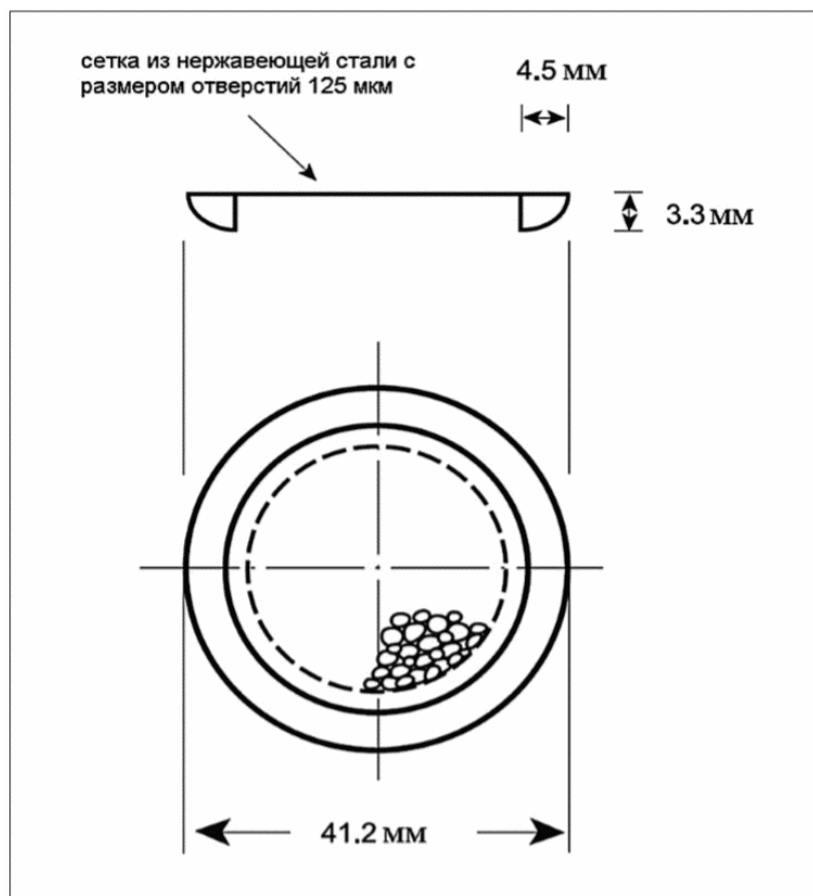


Рисунок 2.1.9.4.-3. - Схема сборного диска

Прибор 3. Мешалку и вал заменяют на вращающийся цилиндр из нержавеющей стали (рисунки 2.1.9.4.-4, 2.1.9.4.-5). Расстояние между внутренней поверхностью сосуда и цилиндром должно быть 25 ± 2 мм и не меняться в течение испытания.

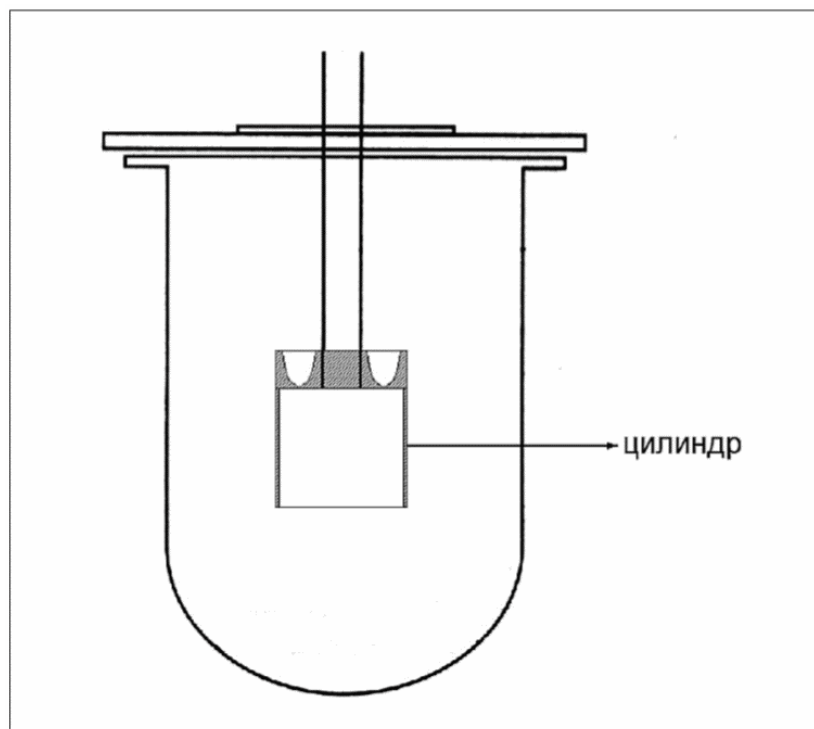


Рисунок 2.1.9.4.-4. - Схема прибора 3

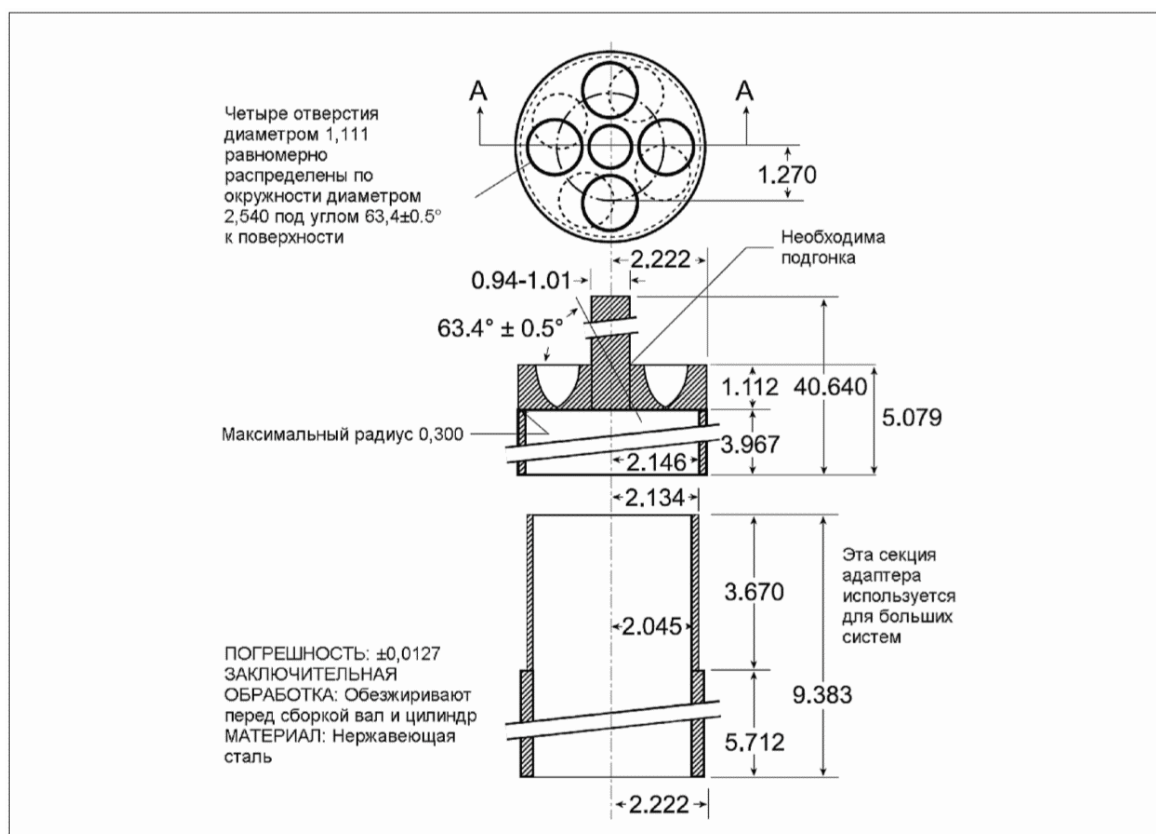


Рисунок 2.1.9.4.-5. - Схема вращающегося цилиндра. Размеры указаны в сантиметрах

Среда растворения

В качестве среды растворения могут применяться вода, буферные растворы со значениями pH в интервале 5,5 - 7,5 (допустимое отклонение pH $\pm 0,05$), натрия хлорида раствор 0,9%,

органические растворители (спирт 96%, изопропанол) и другие среды, указанные в частной фармакопейной статье. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, объем среды растворения составляет 500 мл, а температура среды растворения в сосуде составляет (32,0 +/- 0,5) °C.

Растворенные газы, находящиеся в среде растворения, должны быть удалены до проведения испытания валидированным методом дегазации растворов.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуда для растворения должны закрываться соответствующими крышками.

Скорость вращения мешалки

Скорость вращения мешалки составляет 100 об/мин при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. Допустимое отклонение скорости вращения +/- 4% от скорости, указанной в частной фармакопейной статье.

Методика испытания

Испытание проводят не менее чем на 6 трансдермальных пластырях (или 5 в случае теста растворения с применением полимерной мембраны).

Объем среды растворения, указанный в частной фармакопейной статье, помещают в сосуд и доводят температуру до (32,0 +/- 0,5) °C.

При использовании прибора 1, если не указано иначе в частной фармакопейной статье, на основание ячейки помещают трансдермальный пластырь, при необходимости трансдермальный пластырь поверхностью высвобождения наружу, точно по центру ячейки, при необходимости трансдермальный пластырь накрывают мембраной, затем помещают сверху крышечку держателя. При необходимости используют гидрофобное вещество (например, вазелин) для смазывания плоских поверхностей для более плотного соединения и удерживания пластыря. Помещают ячейку на дно сосуда поверхностью высвобождения кверху.

При использовании прибора 2 трансдермальный пластырь помещают на сборный диск так, чтобы поверхность высвобождения пластыря была максимально плоской и ровной. Трансдермальный пластырь может крепиться к диску с помощью клея или двусторонней клейкой ленты. Пластырь прижимают поверхностью высвобождения наружу, чтобы он не выходил за пределы диска. Диск, с прикрепленным к нему трансдермальным пластырем помещают на дно сосуда поверхностью высвобождения вверх.

При использовании прибора 3 с трансдермального пластыря удаляют защитную ленту и помещают его липкой стороной на чистую поверхность инертной пористой мембраны. Размер мембраны со всех сторон должен быть не менее чем на 1 см больше пластыря. Можно использовать два способа крепления трансдермального пластыря к цилиндру:

- трансдермальный пластырь с прикрепленной к нему мембраной помещают мембраной вниз на чистую поверхность и наносят подходящий клей на свободные края мембраны, а также при необходимости - на внешний покровный слой пластыря;

- используют двустороннюю клейкую ленту, которую крепят к внешней стенке цилиндра.

Аккуратно надавливая, тщательно прикрепляют трансдермальный пластырь внешней покровной стороной к цилиндру так, чтобы продольная ось трансдермального пластыря находилась вокруг окружности цилиндра.

Для прибора 1, в случае использования мембраны, следует предварительно проверить

влияние мембраны на результаты анализов. Для приборов 2 и 3 следует проверить влияние клея или клейкой ленты на результаты испытаний и исключить возможность адсорбции на них действующих веществ.

Включают перемешивающее устройство. С этого момента через каждый час или иной интервал времени, указанный в частной фармакопейной статье, отбирают пробы раствора.

Примечание. При необходимости допускается использование мембраны, изготовленной из различных материалов таких как, инертная пористая целлюлоза или силиконы, и не оказывающей воздействия на кинетику высвобождения действующего вещества (веществ) из пластыря. Кроме того, мембрана не должна содержать материалов, оказывающих влияние на ее функциональную способность. Мембрана может быть подвергнута специальной обработке перед проведением испытания, например, путем выдерживания ее в условиях испытания в течение 24 ч. Мембрану наносят на высвобождающую поверхность пластыря, избегая при этом образования пузырьков воздуха.

Отбор проб

Отбор проб осуществляют из средней по высоте части среды растворения на расстоянии не ближе 10 мм от внутренней стенки сосуда.

Каждую пробу анализируют на количественное содержание действующего вещества. Уменьшение объема среды растворения компенсируют либо возвращением пробы раствора в сосуд, либо добавлением среды растворения или учитывают при расчетах.

Время отбора проб должно быть указано в частной фармакопейной статье и должно соблюдаться с точностью +/- 2%.

Оценка результатов

Лекарственная форма выдерживает испытание, если количество действующего(их) вещества(в), высвобожденного(ых) из пластыря в определенные промежутки времени отбора проб, выраженное на единицу площади в единицу времени, соответствует установленным требованиям.

Результаты испытания считаются удовлетворительными, если скорость высвобождения соответствует критериям, приведенным в таблице 2.1.9.4.-1, уровень А.

Таблица 2.1.9.4.-1. - Интерпретация результатов испытания "Растворение" для трансдермальных пластырей

Уровень	Число опытов	Критерии
А	6 (5)	Ни одно из индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря не лежит вне нормируемых в частной фармакопейной статье пределов значений скорости.
Б	6 (5)	Среднее значение индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря в 12 (10) сосудах (А + Б) лежит в нормируемых в частной фармакопейной статье пределах значений скорости. Ни одно из индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) действующего вещества из трансдермального пластыря не отклоняется более чем на

10% от среднего значения установленного предела от нормируемых в частной фармакопейной статье пределов значений скорости.

В	12 (10)	Среднее значение индивидуальных значений скорости высвобождения (или подачи) лекарственного вещества из трансдермального пластыря в 24 (20) сосудах (А + Б + В) лежит в нормируемых в частной фармакопейной статье пределах значений скорости. Не более чем 2 из 24 (20) результатов находятся вне нормируемых пределов значений, причем отклонение не превышает 10% от среднего значения установленного предела, ни один из результатов не отклоняется от среднего нормируемого в частной фармакопейной статье предела значений скорости более чем на 20%.
---	---------	---

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание повторяют еще на 6 (5) образцах, при этом интерпретацию результатов проводят согласно таблице 2.1.9.4.-1, [уровень Б](#).

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 (10) дополнительных образцах, интерпретацию результатов проводят согласно таблице 2.1.9.4.-1, [уровень В](#), Если требование по [уровню В](#) не выполняется, то анализируемая серия бракуется.

Количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения в течение наибольшего из указанных в частной фармакопейной статье периодов времени, должно составлять не менее 75% от заявленного содержания действующего вещества в трансдермальном пластыре.

201090005-2019

2.1.9.5. Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата

Данное испытание относится к лекарственным препаратам в виде дозированных лекарственных форм (таблеткам, капсулам, суппозиториям и др) и в виде однодозовых лекарственных форм в индивидуальных упаковках (гранулам, порошкам, лиофилизатам и др). Испытание не применяют в случае, если проводят испытание на однородность дозирования всех действующих веществ в соответствии с ОФС [2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье данное испытание не проводят для поливитаминных лекарственных препаратов и для лекарственных препаратов, содержащих микроэлементы.

Испытание проводят на 20 единицах дозированной лекарственной формы лекарственного препарата или на содержимом 20 единиц лекарственной формы лекарственного препарата в однодозовых индивидуальных упаковках, отобранных случайным образом.

Методика. Определяют среднюю массу взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы лекарственного препарата или содержимого 20 единиц лекарственной формы лекарственного препарата в однодозовых индивидуальных упаковках: взвешивают каждую единицу в отдельности с точностью до 0,001 г, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, и рассчитывают среднюю массу.

Для лекарственных препаратов в виде капсул и твердых лекарственных форм в однодозовых

упаковках массу содержимого определяют, как описано ниже.

Капсулы. Взвешивают невскрытую капсулу. Вскрывают капсулу и удаляют как можно полнее ее содержимое. Оболочку мягких капсул промывают растворителем, указанным в частной фармакопейной статье, и оставляют на воздухе до удаления запаха растворителя. Взвешивают оболочку. Массу содержимого каждой капсулы рассчитывают как разность между взвешиваниями. Повторяют определение на 19 оставшихся капсулах.

Твердые лекарственные формы (порошки, гранулы, лиофилизаты) в однодозовых упаковках. При необходимости удаляют бумажную этикетку с поверхности индивидуальной упаковки. Промывают и высушивают внешнюю поверхность упаковки. Вскрывают упаковку и тотчас взвешивают. Осторожным постукиванием освобождают упаковку от содержимого как можно полнее, при необходимости ополаскивают ее водой, затем 96% этанолом Р и сушат при температуре от 100 до 105 °С в течение 1 ч или, если материал упаковки не позволяет использовать нагревание при этой температуре, сушат при более низкой температуре до постоянной массы. Охлаждают в эксикаторе и взвешивают. По разности взвешиваний рассчитывают массу содержимого упаковки. Повторяют определение на 19 оставшихся индивидуальных упаковках.

Требование. Лекарственный препарат выдерживает испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, указанное в таблице. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в 2 раза превышающую значение, указанное в таблице.

Таблица 2.1.9.5.-1. - Допустимые отклонения от средней массы дозированных лекарственных форм

Дозированная лекарственная форма	Средняя масса, мг	Допустимое отклонение, %
Таблетки без оболочки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой	80 и менее	10
	Более 80, но менее 250	7,5
	250 и более	5
Таблетки с оболочкой, полученной методом дражирования	Для всех масс	15
Капсулы и гранулы без покрытия, порошки для приема внутрь и наружного применения	Менее 300	10
	300 и более	7,5
Твердые лекарственные формы для приготовления лекарственных форм для парентерального применения	Более 40	10
	40 и менее <*>	-
Суппозитории	Для всех масс	5
Порошки для приготовления капель глазных и примочек (дозированные)	Менее 300	10
	300 или более	7,5

Примечание. <*> Если средняя масса равна 40 мг и менее, то лекарственный препарат в

в виде указанной лекарственной формы подлежит испытанию на однородность дозирования в соответствии с ОФС 2.1.9.14. Однородность дозированных единиц и не подлежит испытанию на однородность массы в соответствии с настоящей общей фармакопейной статьей.

201090006-2019

2.1.9.6. Истираемость таблеток

Испытание позволяет определить истираемость таблеток без оболочки при определенных условиях, т.е. повреждения таблеток под воздействием механического удара или истирания. Определение истираемости таблеток дополняет другие физические испытания, такие как устойчивость таблеток к раздавливанию. Методики испытания, приведенные в данной статье, применимы для большинства прессованных таблеток.

Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток.

Прибор. Используют барабан (рисунок 2.1.9.6.-1) с внутренним диаметром $287,0 \pm 4,0$ мм и глубиной $38,0 \pm 2,0$ мм, изготовленный из прозрачного синтетического полимера; внутренние поверхности барабана должны быть отполированы и не должны электризоваться. Одна сторона барабана является съемной. При каждом обороте барабана таблетки приводятся в движение посредством изогнутой лопасти с внутренним радиусом $80,5 \pm 5,0$ мм, расположенной между центром барабана и его наружной стенкой. Наружный диаметр центрального вала составляет $25,0 \pm 0,5$ мм. Барабан крепится к горизонтальной оси устройства, обеспечивающего скорость вращения барабана 25 ± 1 об/мин. Таким образом, при каждом обороте барабана таблетки падают, переворачиваясь или скользя, на стенку барабана или друг на друга.

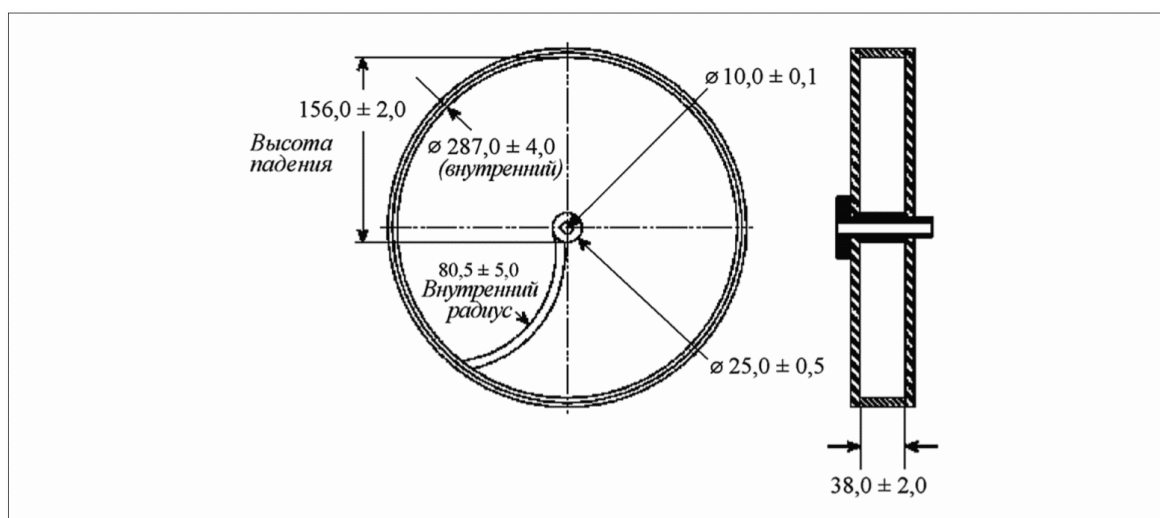


Рисунок 2.1.9.6.-1. - Прибор для определения истираемости таблеток. Размеры указаны в миллиметрах

Методика. При массе одной таблетки $0,650$ г и менее для испытания берут количество таблеток общей массой около $6,5$ г, при массе одной таблетки более $0,650$ г для испытания берут 10 таблеток. Перед испытанием таблетки тщательно обеспыливают, взвешивают с точностью $0,001$ г и помещают в барабан. После 100 оборотов барабана таблетки извлекают, снова обеспыливают и взвешивают с точностью $0,001$ г. Потеря в массе не должна превышать $1,0\%$.

Если после испытания обнаруживают треснутые, расколотые или разбитые таблетки, результат испытания на истираемость признают неудовлетворительным.

Если результаты испытания вызывают сомнение (имеются лишь единичные незначительные трещины или сколы, или потеря в массе незначительно превышает нормированное значение), испытание повторяют еще дважды. Потеря в массе в каждом из дополнительных испытаний или средняя потеря в массе, вычисленная по результатам 3 испытаний, не должна превышать нормированное значение.

Для таблеток шипучих и жевательных по определению истираемости могут быть установлены другие требования. В случае гигроскопических таблеток в помещении контролируют влажность.

Для одновременного испытания нескольких проб таблеток допускается использовать барабан с двойными лопастями или прибор с более чем одним барабаном.

Примечание. Если форма или размер таблеток затрудняют их перемещение внутри барабана, прибор регулируют так, чтобы лежащие рядом таблетки не упирались друг в друга и имели возможность падать свободно. Обычно достаточно установить ось барабана под углом 10° к горизонтальной поверхности.

201090007-2019

2.1.9.7. Устойчивость таблеток к раздавливанию

Испытание позволяет определить устойчивость таблеток к давлению при определенных условиях путем измерения силы, необходимой для разрушения таблеток.

Определение и нормирование механической прочности таблеток необходимо как в условиях промышленного производства (например, процесс покрытия таблеток и фасовка), так и для обеспечения потребительских свойств препарата (сохранение целостности таблетки при извлечении из упаковки).

Оборудование. Прибор представляет собой два расположенных друг против друга зажима, один из которых может перемещаться по направлению к другому. Плоскости поверхностей зажимов перпендикулярны направлению движения. Допускается использование прибора, в котором оба зажима могут перемещаться с постоянной скоростью по направлению друг к другу. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превосходить по размеру зону контакта с таблеткой. Прибор должен обеспечивать прекращение сдавливания при любом нарушении целостности таблеток.

Прибор калибруют с использованием системы, обеспечивающей точность 1 Н (ньютон).

Методика. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье таблетку помещают между зажимами ребром по отношению к движущейся части прибора. Таблетку сжимают до разрушения. Измерения проводят для 10 таблеток. Перед каждым измерением тщательно удаляют все фрагменты предыдущей таблетки.

Если на таблетке есть разделительная линия (риска) или надпись, каждая таблетка должна быть ориентирована одинаково по отношению к направлению прилагаемой силы.

Таблетки овальной или продолговатой формы помещают между зажимами длинным ребром перпендикулярно по отношению к сдавливающим поверхностям прибора (вдоль направления прилагаемой нагрузки), если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Представление результатов. Указывают среднее, минимальное и максимальное значения измеренной силы в ньютонах (Н), а также тип использованного прибора и, при необходимости, ориентацию таблеток.

Таблетки круглой формы должны иметь прочность не ниже значений, приведенных в таблице 2.1.9.7.-1, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Таблица 2.1.9.7.-1. - Минимально допустимая прочность в зависимости от диаметра таблеток.

Диаметр, мм	6	7	8	9	10	11	12	13
Прочность, Н	30	30	30	30	40	40	50	50

Примечание. Данная методика неприменима при использовании полностью автоматизированного оборудования.

201090008-2019

2.1.9.8. Содержание этанола

Требование данной статьи распространяются на лекарственные средства: субстанции (настойки гомеопатические матричные, экстракты жидкие и др) и лекарственные препараты в жидких лекарственных формах (настойки, экстракты, растворы спиртовые и др), содержащие в своем составе спирт этиловый. Этанол в лекарственных средствах в зависимости от их состава и физико-химических свойств, может быть определен одним из следующих методов: дистилляцией с последующим определением плотности с помощью пикнометра ([методика 1](#)) или ареометра ([методика 2](#)) или газовой хроматографией ([методика 1, 2, 3](#)). Метод количественного определения этанола должен быть указан в частной фармакопейной статье.

Содержание этанола в жидкостях, выраженное количеством объемных частей этанола в 100 объемах частей жидкости при температуре (20 +/- 0,1) °С, называется "объемный процент" этанола (% об/об). Содержание этанола в жидкостях, выраженное количеством весовых частей в граммах в 100 г жидкости при температуре (20 +/- 0,1) °С, называется "массовый процент" этанола (% м/м).

Метод дистилляции (методика 1)

Данный метод заключается в отделении этанола от растворенных в нем веществ путем дистилляции. В случае присутствия в препаратах растворенных субстанций их отделяют путем дистилляции. Если помимо этанола и воды перегоняются другие летучие вещества, следует проводить предварительную обработку в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье.

Схемы приборов (1 и 2) для определения этанола в жидких лекарственных средствах методом дистилляции представлены на рисунках 2.1.9.8.-1 и [2.1.9.8.-2](#).

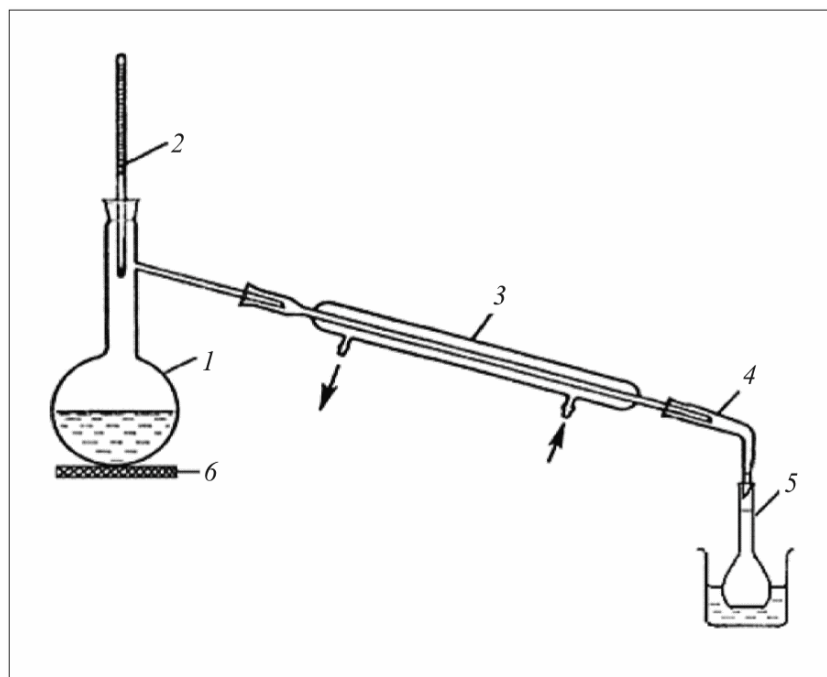


Рисунок 2.1.9.8.-1. - Схема прибора (1) для определения содержания этанола. 1 - круглодонная колба; 2 - термометр; 3 - холодильник; 4 - аллонж; 5 - приемник; 6 - электронагреватель

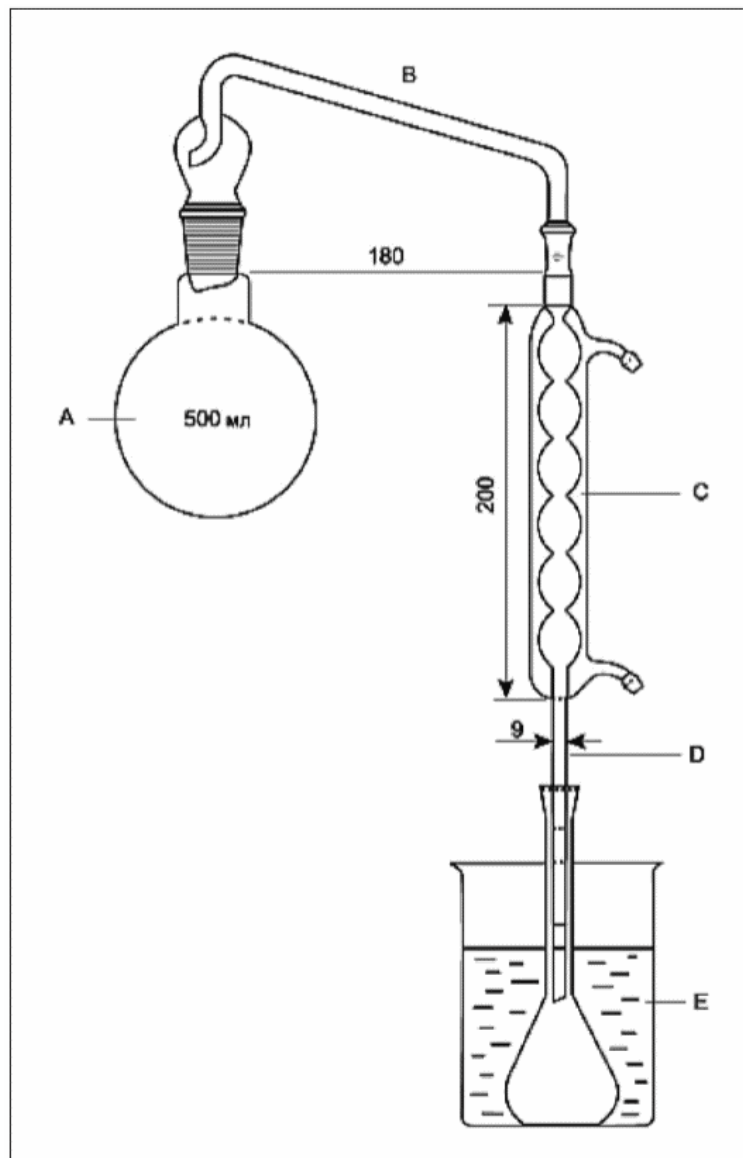


Рисунок 2.1.9.8.-2. - Схема прибора (2) для определения содержания этанола (размеры приведены в миллиметрах)

В круглодонную колбу (1) вместимостью 200 - 250 мл вносят точно отмеренное количество лекарственного препарата. При содержании этанола в лекарственном средстве до 20% для определения берут 75 мл препарата, при содержании от 20 до 50% - 50 мл, при содержании от 50% и выше - 25 мл; перед перегонкой лекарственное средство разбавляют водой до 75 мл.

Колбу присоединяют к горизонтально расположенному прямому холодильнику с аллонжем (4), направляющим дистиллят в приемник - мерную колбу вместимостью 50 мл (5), желательнее помещенную в сосуд с холодной водой.

Нагревают перегонную колбу на электронагревателе (6). Для равномерного кипения в колбу с испытуемым лекарственным средством помещают капилляры, пемзу или кусочки прокаленного фарфора. Температуру паров измеряют термометром (2), размещенным в приборе таким образом, чтобы ртутный шарик располагался на 0,5 - 1,0 см ниже отверстия отводной трубки. При соблюдении температурных пределов перегонки достигается равномерное кипение испытуемого раствора. Если испытуемый раствор при дистилляции сильно пенится, то прибавляют 2 - 3 мл фосфорной кислоты Р или серной кислоты концентрированной Р, кальция хлорид Р, парафин, воск (2 - 3 г).

Собирают около 48 мл дистиллята, охлаждают его до температуры 20 °С, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Дистиллят может быть прозрачным или слегка мутным.

Определяют плотность дистиллята пикнометром и по алкоголеметрическим таблицам находят содержание этанола в объемных процентах.

Содержание этанола в лекарственном средстве в объемных процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50 \cdot a}{V},$$

где: 50 - объем дистиллята, мл;

a - содержание этанола в дистилляте, % (об/об);

V - объем испытуемого лекарственного средства, взятый для дистилляции, мл.

Прибор (рисунок 2.1.9.8.-2) представляет собой колбу с круглым дном (А), имеющую переходник (В) с улавливателем водяного пара, соединенную с вертикальным холодильником (С). Нижняя часть холодильника соединена с трубкой (D), через которую дистиллят поступает в нижнюю часть мерной колбы вместимостью 100 или 250 мл. Во время дистилляции мерная колба погружена в смесь льда и воды (E). Для предотвращения обугливания растворенных веществ под колбой (А) помещают диск, который имеет круглое отверстие диаметром 6 см.

Методика

Пикнометрический метод/метод с использованием плотномера с осциллирующим датчиком. 25,0 мл испытуемого образца, измеренных при температуре (20 +/- 0,1) °С, помещают в дитилляционную колбу, разводят водой дистиллированной Р до объема 100 мл или 150 мл и прибавляют несколько кусочков пемзы. Присоединяют переходник и холодильник. Отгоняют и собирают в мерную колбу вместимостью 100 мл не менее 90 мл дистиллята (отгона). Температуру отгона доводят до температуры (20 +/- 0,1) °С и доводят водой дистиллированной Р с температурой (20 +/- 0,1) °С до объема 100 мл. Определяют относительную плотность отгона при температуре (20 +/- 0,1) °С с помощью пикнометра или с помощью плотномера с осциллирующим датчиком.

По алкоголеметрическим таблицам находят содержание этанола в отгоне и рассчитывают содержание этанола в лекарственном средстве (об/об) путем умножения найденного табличного значения на четыре. Полученный результат округляют до десятичного знака.

Гидрометрический метод. 50,0 мл испытуемого образца, отмеренных при температуре (20 +/- 0,1) °С, помещают в дитилляционную колбу, прибавляют от 200 мл до 300 мл воды дистиллированной Р и выполняют дистилляцию как описано выше, собирая в мерную колбу вместимостью 250 мл не менее 180 мл дистиллята. Температуру отгона доводят до (20 +/- 0,1) °С и разводят до объема 250,0 мл водой дистиллированной Р с температурой (20 +/- 0,1) °С.

Помещают отгон в цилиндр, диаметр которого должен быть на 6 мм шире утолщения ареометра. Если объем дистиллята недостаточен, удваивают количество испытуемого лекарственного средства и дистиллят разводят до объема 500,0 мл дистиллированной водой Р с температурой (20 +/- 0,1) °С.

Вносят поправку на разведение путем умножения найденного значения на пять. По алкоголеметрическим таблицам рассчитывают процентное содержание этанола в лекарственном

средстве (об/об), и результат округляют до десятичного знака.

Если в лекарственном средстве содержатся эфирные масла, хлороформ, диэтиловый эфир, камфора, к нему добавляют в делительной воронке равные объемы насыщенного раствора натрия хлорида Р и петролейного эфира Р. Смесь взбалтывают в течение 3 мин. После разделения слоев спиртоводный слой сливают в другую делительную воронку и обрабатывают таким же образом половинным количеством петролейного эфира Р. Спиртоводный слой сливают в колбу для дистилляции. Объединенные эфирные извлечения взбалтывают с половинным количеством насыщенного раствора натрия хлорида Р, а потом присоединяют к жидкости, находящейся в колбе для дистилляции.

Если лекарственный препарат содержит менее 30% спирта, то высаливание проводят не раствором, а 10 г натрия хлорида Р.

При содержании в лекарственном препарате летучих кислот их нейтрализуют раствором щелочного металла гидроксидом, а при содержании летучих оснований - фосфорной кислотой Р или серной кислотой Р.

Лекарственные препараты, содержащие свободный йод, перед дистилляцией обрабатывают до обесцвечивания цинковой пылью или рассчитанным количеством натрия тиосульфата Р. Для связывания летучих сернистых соединений к лекарственному средству прибавляют несколько капель 10% (м/о) раствора натрия гидроксида Р.

Метод дистилляции (методика 2)

50,0 мл лекарственного препарата, отобранного при температуре $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$, помещают в колбу для дистилляции, прибавляют 200 - 300 мл воды дистиллированной Р и осуществляют дистилляцию вышеописанным способом, собирая дистиллят в мерную колбу вместимостью 250 мл до получения не менее 180 мл. Температуру дистиллята приводят к $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ и доводят его объем водой дистиллированной Р до метки при той же температуре. Дистиллят переносят в цилиндр, диаметр которого должен превышать ширину корпуса ареометра не менее чем на 6 мм. В случае недостаточности объема дистиллята количество образца удваивают и доводят объем дистиллята водой дистиллированной Р до 500,0 мл при температуре $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. Вносят поправку на разведение, умножая найденное по алкоголеметрическим таблицам значение содержания этанола в процентах на 5. Содержание этанола, рассчитанное по алкоголеметрическим таблицам, округляют до десятичного знака.

В случае необходимости определения содержания этанола в спирте этиловом более высоких концентраций используют алкоголеметрические таблицы, приведенные в [Приложении](#), руководствуясь при этом общей фармакопейной статьей 5.5. Применение алкоголеметрических таблиц.

Метод газовой хроматографии (методика 1)

Если нет других указаний в частной фармакопейной статье, для проведения испытания используют [методику 1](#) или [методику 2](#) или метод парофазной газовой хроматографии ([методика 3](#)).

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точно отмеренный объем испытуемого лекарственного средства, достаточное для получения раствора, содержащего 4 - 6% (об/об) этанола, прибавляют 5,0 мл внутреннего стандарта, перемешивают, доводят объем раствора водой Р до 100,0 и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 5,0 мл не менее 96% (об/об) этанола Р и 5,0 мл внутреннего стандарта, доводят водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают.

Внутренний стандарт. Пропанол Р.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка размером 150 x 0,4 см, заполненная сорбентом дивинилбензол/этилвинилбензол (площадь поверхности 500 - 600 м²/г) с размером частиц 100 - 120 мкм;

- температура колонки - 150 °С;

- температура испарителя - 170 °С;

- температура детектора - 170 °С;

- газ-носитель азот для хроматографии Р или гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя - 30 мл/мин.

Хроматографируют по 1 - 2 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения.

Содержание этанола в лекарственном средстве в объемных процентах (об/об) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S \cdot S'_o \cdot 0,5 \cdot P}{S_o \cdot S' \cdot V_{np}},$$

где: S - площадь пика этанола на хроматограммах испытуемого раствора;

S' - площадь пика этанола на хроматограммах раствора сравнения;

S_o - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограммах испытуемого раствора;

S'_o - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограммах раствора сравнения;

V_{np} - объем лекарственного средства, взятый для анализа, мл;

P - содержание этанола в процентах (об/об).

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения:

- разрешение между пиками этанола и пропанола составляет не менее 2,0;

- коэффициент симметрии, рассчитанный для пика этанола составляет не более 1,5;

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для отношения площади пика этанола к площади пика внутреннего стандарта, составляет не более 2%.

Метод газовой хроматографии (методика 2)

Раствор внутреннего стандарта. 1,0 мл пропанола Р1 доводят водой Р до объема 100,0 мл.

Испытуемый раствор. Объем лекарственного средства, соответствующий 1 г этанола, доводят водой Р до объема 50,0 мл. К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл этанола безводного Р доводят водой Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл метанола Р2 доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (в). К 1,0 мл раствора внутреннего стандарта прибавляют 1,0 мл раствора сравнения (а), 2,0 мл раствора сравнения (б) и доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0,53 мм, покрытая пленкой поли [[цианопропил](фенил)][диметил]силоксана Р толщиной 3 мкм;

- газ-носитель гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя 3 мл/мин;

- деление потока 1:50;

- режим программирования температуры:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 1,6	40
	1,6 - 1,9	40 > 65
	9,9 - 13,6	65 > 175
	13,6 - 2,0	175
Блок ввода проб		200
Детектор		200

Хроматографируют по 1,0 мкл раствора сравнения (в) и испытуемого раствора.

Порядок элюирования на хроматограмме раствора сравнения: метанол, этанол, 1-пропанол.

Время удерживания пика этанола составляет около 5,3 мин. Относительные времена удерживания пиков должны быть: метанол - около 0,8; 1-пропанол - около 1,6.

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (в) разрешение между пиками метанола и этанола составляет не менее 5,0.

Содержание этанола в лекарственном средстве в объемных процентах (об/об) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot S'_2 \cdot 100}{S_2 \cdot S'_1 \cdot V_1} ,$$

где: S_1 - площадь пика этанола на хроматограмме испытуемого раствора;

S_2 - площадь пика этанола на хроматограмме раствора сравнения (в);

S'_1 - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме испытуемого раствора;

S'_2 - площадь пика внутреннего стандарта на хроматограмме раствора сравнения (в);

V_1 - объем лекарственного средства в испытуемом растворе, мл.

Метод парофазной газовой хроматографии (методика 3)

Раствор внутреннего стандарта. 1,0 мл пропанола Р доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Испытуемый раствор. Объем лекарственного средства, соответствующий 1 г этанола, доводят водой Р до объема 50,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 20,0 мл. К 2,0 мл данного раствора прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (а). 5,0 мл этанола безводного Р доводят водой Р до объема 100,0 мл. 25,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл данного раствора доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (б). 0,5 мл раствора сравнения (а) смешивают с 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят полученный раствор водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (в). 1,0 мл раствора сравнения (а) смешивают с 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (г). 1,5 мл раствора сравнения (а) смешивают с 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (д). 1,0 мл метанола Р2 доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 20,0 мл.

Раствор сравнения (е). К 1,0 мл раствора внутреннего стандарта прибавляют 2,0 мл раствора сравнения (а), 2,0 мл раствора сравнения (д) и доводят раствор водой Р до объема 20,0 мл.

Хроматографируют на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая размером 30 м x 0,53 мм, покрытая пленкой поли[[цианопропил](фенил)][диметил]силоксана Р толщиной 3 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя 3 мл/мин;

- деление потока 1:50.

Условия для парофазного пробоотборника:

- равновесная температура 85 °С;

- время уравнивания 20 мин;
- режим программирования температуры:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 1,6	40
	1,6 - 1,9	40 > 65
	9,9 - 13,6	65 > 175
	13,6 - 2,0	175
Блок ввода проб		200
Детектор		200

Хроматографируют по 1,0 мл газовой фазы над испытуемым раствором, растворами сравнения (б), (в), (г) и (е) не менее трех раз.

Порядок элюирования на хроматограмме раствора сравнения: метанол, этанол, 1-пропанол. Время удерживания пика этанола составляет около 5,3 мин. Относительные времена удерживания пиков должны быть: метанол - около 0,8; 1-пропанол - около 1,6.

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения (е) разрешение между пиками метанола и этанола составляет не менее 5,0.

Строят калибровочную кривую, откладывая по оси абсцисс концентрацию этанола в растворах сравнения (б), (в), (г) и (е), а по оси ординат - средние значения отношений площадей пиков этанола и внутреннего стандарта на соответствующих хроматограммах.

Рассчитывают содержание этанола в лекарственном средстве в объемных процентах (об/об).

201090009-2019

2.1.9.9. Испытание на извлекаемый объем парентеральных лекарственных препаратов

Объем лекарственной формы в упаковке должен быть достаточным, чтобы обеспечить введение номинального объема, указанного на этикетке. Масляные и вязкие лекарственные формы при необходимости предварительно нагревают в соответствии с указаниями, приведенными на этикетке и встряхивают непосредственно перед извлечением содержимого. Перед измерением объема содержимое охлаждают до 20 - 25 °C.

Соответствие лекарственных препаратов для парентерального применения требованиям испытания на извлекаемый объем достигается заполнением упаковок с небольшим избытком от номинального объема (см. таблицу 2.1.9.9.-1).

Таблица 2.1.9.9.-1. - Объем заполнения инъекционных растворов в однодозовых упаковках

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл	
	Невязкие растворы	Вязкие растворы

0,5	0,6	0,62
1,0	1,10	1,15
2,0	2,15	2,25
5,0	5,30	5,50
10,0	10,50	10,70
20,0	20,60	20,90
30,0	30,80	31,20
50,0	51,00	51,50
Более 50	На 2% более номинального	На 3% более номинального

Суспензии и эмульсии перед извлечением из упаковки и перед определением плотности встряхивают.

Однодозовые упаковки

Если номинальный объем составляет 10 мл и более, испытание проводят с одной упаковкой, если номинальный объем составляет от 3 мл до 10 мл, испытание проводят с тремя упаковками, если номинальный объем составляет 3 мл и менее, испытание проводят с пятью упаковками. Содержимое каждой упаковки извлекают, используя сухой шприц вместимостью не более чем трехкратный измеряемый объем, имеющий иглу N 21 длиной не менее 2,5 см. Из шприца и иглы удаляют пузырьки воздуха, содержимое переливают в стандартный сухой цилиндр (градуированный на заполнение), избегая опорожнения иглы. Вместимость цилиндра должна быть достаточной, чтобы измеряемый объем составлял не менее 40% градуированной части цилиндра. В качестве альтернативы объем содержимого в миллилитрах можно рассчитать путем деления массы испытуемого лекарственного средства (в граммах) на плотность.

Для упаковок с номинальным объемом 2 мл и менее содержимое нескольких упаковок может быть объединено, чтобы получить объем, подходящий для измерения, при условии, что для каждой упаковки используется отдельный сухой шприц.

Для упаковок, содержимое которых составляет 10 мл и более, допускается переливание лекарственного средства непосредственно в цилиндр или предварительно взвешенный стакан.

Объем содержимого упаковки должен быть не менее номинального, если упаковки исследуются индивидуально. Для упаковок с номинальным объемом 2 мл и менее измеренный объем должен быть не менее суммы номинальных объемов исследованных упаковок.

Многодозовые лекарственные упаковки

Для многодозовых лекарственных форм для парентерального применения в упаковках, на которых указано количество доз определенного объема, выбирают одну упаковку и поступают, как указано для однодозовых лекарственных форм, используя то же количество отдельных шприцев, что и количество указанных доз.

Измеренный объем должен быть таким, чтобы объем, извлекаемый из каждого шприца, обеспечивал дозу не менее заявленной.

Картриджи и предварительно наполненные шприцы

Если номинальный объем составляет 10 мл и более, испытание проводят с одной упаковкой, если номинальный объем составляет от 3 мл до 10 мл, испытание проводят с тремя упаковками, если номинальный объем составляет 3 мл и менее, испытание проводят с пятью упаковками. При необходимости к упаковке присоединяют аксессуары, необходимые для использования (иглу, поршень, шприц) и переносят содержимое, избегая опорожнения иглы, в сухой, предварительно взвешенный бюкс, медленно и постоянно нажимая на поршень. Рассчитывают объем путем деления массы содержимого каждой упаковки на плотность лекарственного препарата.

Объем, полученный для каждой упаковки, должен быть не менее номинального.

Инфузионные растворы

Отбирают одну упаковку. Содержимое переносят в сухой мерный цилиндр, градуированный на заполнение, такой вместимости, чтобы определяемый объем заполнил не менее 40% номинального объема цилиндра. Измеряют перенесенный объем.

Полученный объем должен быть не менее, указанного номинального объема.

201090010-2019

2.1.9.10. Механические включения: невидимые частицы

Испытание на наличие невидимых механических включений предназначено для твердых и жидких лекарственных препаратов для парентерального применения.

Механические включения в лекарственных препаратах для парентерального применения - это посторонние подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно присутствующие в растворах препаратов.

Для определения частиц, невидимых невооруженным глазом (размером менее 100 мкм), используют три метода.

Метод 1 - счетно-фотометрический метод.

Метод 2 - метод электрочувствительных зон (метод Култера).

Метод 3 - метод микроскопии.

При испытании лекарственных препаратов для парентерального применения на присутствие частиц, которые не видны невооруженным глазом, предпочтительнее применять методы 1 или 2. При необходимости для получения обоснованного заключения необходимо использовать и метод 3.

Метод 1 непригоден для исследования мутных лекарственных препаратов (например, эмульсий, коллоидных и липосомальных препаратов) или лекарственных препаратов, образующих воздушные или газовые пузыри при прохождении через измерительную ячейку. В таком случае испытание проводят по методу 3. При исследовании мутных лекарственных препаратов (например, эмульсий) возможно применение метода 2 после проведения количественного разбавления препарата соответствующим растворителем, что должно быть указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

При испытании темно окрашенных лекарственных препаратов, применение метода 2 является приоритетным и возможно без добавления разбавителя.

Если вязкость испытуемого препарата достаточно высока, это служит препятствием для его испытания любым из методов. Для понижения вязкости проводят количественное разбавление

соответствующим растворителем, свободным от механических частиц, что должно быть указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Результат, полученный для отдельной единицы или группы единиц препарата, не может быть достоверно экстраполирован на другие единицы, которые не прошли испытания. Поэтому для получения правильных выводов об уровне загрязнения механическими включениями большой партии препарата необходимо соблюдать правила отбора проб.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ

Испытание следует проводить в условиях, ограничивающих загрязнение механическими включениями, - предпочтительно в шкафу с ламинарным потоком воздуха. Стеклоянную посуду и оборудование для фильтрования, за исключением мембранных фильтров, осторожно промывают теплым раствором детергента и ополаскивают большим объемом воды для удаления следов поверхностно-активного вещества. Непосредственно перед использованием повторяют промывание снаружи и внутри водой, свободной от частиц.

Следует избегать попадания воздушных пузырей в исследуемый препарат, особенно в тех случаях, когда пробы препарата отбирают в емкость, в которой проводится испытание.

Испытание растворов для парентерального применения в упаковках объемом 25 мл и более проводят на единичных упаковках. Для упаковок, содержащих менее 25 мл, содержащее 10 или большего числа упаковок объединяют в чистой емкости для получения объема не менее 25 мл. Испытуемый раствор может быть приготовлен также путем смешивания содержащего соответствующего числа упаковок с последующим разбавлением до 25 мл водой, свободной от частиц, или свободным от частиц растворителем, если невозможно использовать воду, свободную от частиц, что должно быть указано в частной фармакопейной статье.

Порошки для приготовления растворов для парентерального применения растворяют водой, свободной от частиц, или в соответствующем растворителе, свободном от частиц, если невозможно использовать воду, что должно быть указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Число испытываемых образцов должно быть достаточным для получения статистически значимого результата. Испытания образцов объемом 25 мл и более можно проводить на серии менее 10 шт. в соответствии с правилами отбора проб.

1. Счетно-фотометрический метод

Оборудование. Испытание проводят на приборах, основанных на принципе светоблокировки и позволяющих определять размер частиц и число частиц соответствующего размера. Прибор калибруют с помощью дисперсии сферических частиц (стандартный образец), имеющих известный размер от 10 до 25 мкм. Стандартный образец диспергируют в воде, свободной от частиц. Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать агрегации частиц в процессе диспергирования.

Проверка пригодности условий проведения испытания. Предварительно проводят проверку пригодности условий (окружающей среды, подготовленной стеклянной посуды и используемой воды) для проведения испытания. Для этого определяют наличие механических включений в 5 пробах воды, свободной от частиц, по 5 мл каждая, по описанной ниже методике. Если в 25 мл для объединенных 5 проб число частиц размером 10 мкм и более превысит 25, то условия непригодны для проведения испытания.

Подготовительные этапы проведения испытания необходимо повторять, пока окружающая среда, стеклянная посуда и вода не станут пригодными для проведения испытания.

Методика. Перемешивают содержимое образца, медленно переворачивая его 20 раз. При необходимости осторожно удаляют этикетки и элементы укупорки. Очищают наружные поверхности вскрываемой упаковки струей воды, свободной от частиц, и удаляют пробку, избегая какого-либо загрязнения содержимого. Готовят испытуемый раствор в соответствии с указаниями, приведенными выше, в зависимости от объема содержимого контейнера. Для удаления пузырьков воздуха приготовленный раствор оставляют стоять в течение 2 мин или обрабатывают ультразвуком.

В объединенной пробе объемом не менее 25 мл определяют число частиц размером, равным или превышающим 10 и 25 мкм. Проводят 4 измерения. При этом не принимают в расчет результаты определения для первой пробы и рассчитывают среднее число частиц в испытуемом образце.

Оценка результатов. Препараты с номинальным объемом 100 мл и менее отвечают требованиям, если в одном контейнере среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 6000, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 600.

Препараты с номинальным объемом более 100 мл отвечают требованиям, если в 1 мл среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 25, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 3.

Если среднее число частиц превышает указанные значения, то проводят испытание препарата методом микроскопии.

2. Метод электрочувствительных зон (метод Култера)

Оборудование. Испытание проводят с использованием счетчика Култера, работа которого основана на регистрации электрических импульсов, возникающих при прохождении частицы через апертуру (калиброванное отверстие диаметром 100 мкм). Величина импульса пропорциональна размеру частицы. На результаты, полученные на приборе, не влияют цвет частиц, показатель преломления частицы или жидкости, а также форма частиц.

Прибор калибруют с помощью дисперсии латексных частиц (стандартный образец), имеющих известный размер от 10 до 25 мкм. Стандартный образец диспергируют в растворе натрия хлорида 0,9%, свободном от частиц.

Проверка пригодности условий проведения испытания. Предварительно проводят проверку пригодности условий (окружающей среды, подготовленной стеклянной посуды и используемого раствора натрия хлорида 0,9%) для проведения испытания. Для этого определяют наличие механических включений в 3 пробах раствора натрия хлорида 0,9% по 20 мл каждая. Если в 60 мл для объединенных 3 проб число частиц размером 10 мкм превысит 25, то условия непригодны для проведения испытания.

Подготовительные этапы проведения испытания необходимо повторять, пока окружающая среда, стеклянная посуда и раствор натрия хлорида 0,9% не станут пригодны для проведения испытания.

Методика. Перемешивают содержимое образца, медленно переворачивая его не менее 20 раз. Очищают наружные поверхности вскрываемой упаковки струей воды, свободной от частиц, вскрывают его, избегая какого-либо загрязнения содержимого. Готовят испытуемый раствор в соответствии с указаниями, приведенными в [разделе "Условия проведения испытания"](#).

В качестве свободного от частиц растворителя, как правило, используют коммерческий или приготовленный в лаборатории раствор натрия хлорида 0,9%.

Для удаления пузырьков воздуха приготовленный раствор оставляют стоять в течение 2 мин

или обрабатывают ультразвуком.

В объединенной пробе объемом не менее 20 мл определяют число частиц размером, равным или превышающим 10 и 25 мкм.

Принимают в расчет результаты не менее трех измерений по 1,0 мл каждое и рассчитывают среднее число частиц в испытуемом образце, Оценка результатов. Препараты с номинальным объемом 100 мл и менее отвечают требованиям, если в одном контейнере среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 6000, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 600.

Препараты с номинальным объемом более 100 мл отвечают требованиям, если в 1 мл среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 25, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 3.

Если среднее число частиц превышает указанные значения, то проводят испытание препарата методом микроскопии.

3. Метод микроскопии

Оборудование: бинокулярный микроскоп и фильтровальная установка.

Микроскоп оборудован окуляр-микрометром и двумя осветителями. Микроскоп настроен на 100-кратное увеличение.

Поле зрения окуляр-микрометра представляет собой окружность, разделенную по диаметру, и состоит из большого круга, разделенного перекрестиями на квадранты, прозрачные и черные стандартные окружности диаметром 10 и 25 мкм при стократном увеличении, и линейной шкалы с ценой деления 10 мкм. Шкала калибруется по аттестованному объект-микрометру. Относительная ошибка линейной шкалы допускается в пределах +/- 2%.

Один из осветителей - яркий эпископический осветитель, встроенный в микроскоп, другой - внешний, фокусируемый осветитель, позволяющий обеспечить отраженное боковое освещение под углом 10 - 20°.

Фильтровальная установка предназначена для удерживания механических включений и состоит из держателя фильтра, изготовленного из стекла или другого подходящего материала, источника вакуума и мембранного фильтра, Мембранный фильтр должен иметь соответствующий размер, быть подходящего цвета, с нанесенной разметкой или без нее, и с размером пор 1,0 мкм или менее.

Проверка пригодности условий проведения испытания. Предварительно проводят проверку пригодности условий (окружающей среды, подготовленной стеклянной посуды, фильтровального оборудования и используемой воды) для проведения испытания. Для этого определяют наличие механических включений в 50 мл воды, свободной от частиц, по описанной ниже методике. Если на фильтре после пропускания 50 мл воды число частиц размером 10 мкм и более превышает 20 или число частиц размером 25 мкм и более превышает 5, то условия непригодны для проведения испытания, Подготовительные этапы проведения испытания необходимо повторять, пока окружающая среда, стеклянная посуда, фильтровальное оборудование и вода не станут пригодными для проведения испытания.

Методика. Перемешивают содержимое образца, медленно переворачивая его 20 раз. При необходимости осторожно удаляют этикетки и элементы укупорки. Очищают наружные поверхности вскрываемого контейнера струей воды, свободной от частиц, и удаляют пробку, избегая какого-либо загрязнения содержимого, Готовят испытуемый раствор в соответствии с указаниями, приведенными выше, в зависимости от объема содержимого контейнера.

Внутреннюю сторону держателя фильтра с укрепленным мембранным фильтром смачивают несколькими миллилитрами воды, свободной от частиц. Переносят в воронку для фильтрования весь объем раствора или объем одного контейнера и подключают вакуум. При необходимости раствор прибавляют порциями до тех пор, пока не будет отфильтрован весь объем. После последнего прибавления раствора промывают внутренние стенки держателя фильтра водой, свободной от частиц. Вакуум оставляют включенным до тех пор, пока поверхность фильтра не освободится от жидкости. Помещают фильтр на предметное стекло в чашку Петри и сушат на воздухе со слегка приоткрытой крышкой. По окончании сушки предметное стекло с фильтром помещают на столик микроскопа и просматривают всю поверхность фильтра в отраженном свете. Определяют число частиц размером 10 мкм и более, и число частиц размером 25 мкм и более. Допускается просмотр части фильтра с последующей экстраполяцией полученного результата на всю площадь фильтра. Рассчитывают среднее число частиц в испытуемом препарате.

При подсчете частиц микроскопическим методом не следует определять размеры или число аморфных или других образований неопределенной морфологии типа пятен или пленок. В этом случае следует использовать метод 1 или 2.

Оценка результатов. Препараты с номинальным объемом 100 мл и менее отвечают требованиям, если в одном контейнере среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 3000, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 300.

Препараты с номинальным объемом более 100 мл отвечают требованиям, если в 1 мл среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 12, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 2.

Метод микроскопии является арбитражным.

201090011-2019

2.1.9.11. Определение времени полной деформации суппозитория на липофильной основе

Испытание позволяет при заданных условиях определить время, необходимое для полной деформации суппозитория, изготовленных на липофильной основе.

Прибор 1 (рисунок 2.1.9.11.-1) состоит из плоскодонной стеклянной трубки (1) с внутренним диаметром 15,5 мм и длиной около 140 мм и стержня (2) диаметром 5,0 мм, расширяющегося книзу до диаметра 12 мм, со свободно скользящим поддерживающим устройством (3), имеющим отверстие диаметром 5,2 мм. К нижней, плоской стороне стержня крепится металлическая игла (4) диаметром 1 мм и длиной 2 мм. На верхней части стержня имеется скользящее маркировочное кольцо (5).

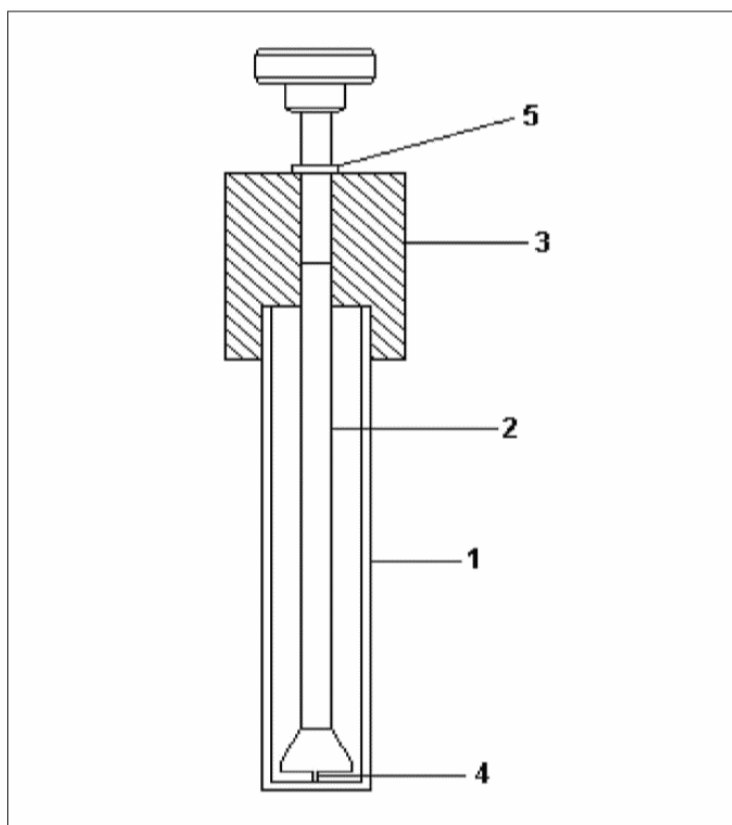


Рисунок 2.1.9.11.-1. - Прибор 1.1 - стеклянная трубка; 2 - стержень; 3 - поддерживающее устройство стержня; 4 - металлическая игла; 5 - маркировочное кольцо в нулевом положении

Стержень состоит из 2 соединенных частей: нижней, изготовленной из пластмассы, и верхней, изготовленной из пластмассы или металла с диском определенной массы. Масса всего стержня $30 \pm 0,4$ г.

Методика. Устанавливают нулевое положение маркировочного кольца, для чего вводят стержень в стеклянную трубку до достижения дна и фиксируют это положение поддерживающим устройством. При этом маркировочное кольцо передвигается на уровень верхнего края поддерживающего устройства стержня (нулевое положение).

В стеклянную трубку помещают 10 мл воды и погружают ее вертикально в водяную баню с температурой $(36,5 \pm 0,5)$ °C на глубину не менее 7 см ниже поверхности воды, но так, чтобы она не касалась дна водяной бани. В трубку заостренным концом вниз помещают суппозиторий, затем вводят стержень до тех пор, пока металлическая игла не коснется основания суппозитория. С этого момента включают секундомер. Регистрируют время, необходимое для достижения иглой стержня дна стеклянной трубки, соответствующего нулевому положению маркировочного кольца.

Прибор 2 (рисунок 2.1.9.11.-2) состоит из водяной бани (А) с крышкой, в которую вставлены термометр (Б) и стеклянная трубка (В) с капиллярным переходом, закрытая пробкой с короткого конца, и вставки (Г).

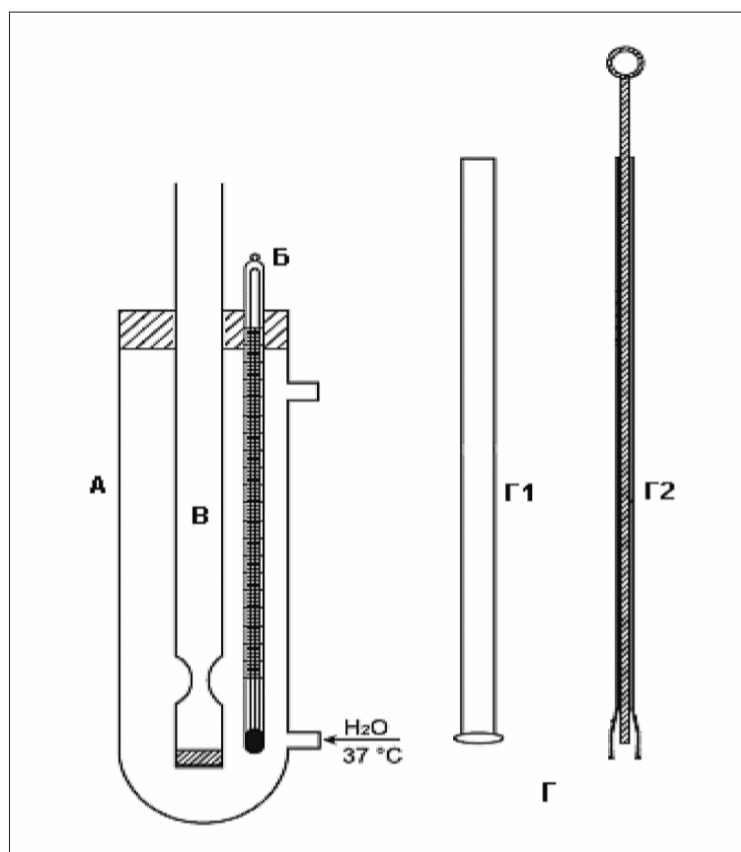


Рисунок 2.1.9.11.-2. - Прибор 2. А - водяная баня; Б - термометр; В - стеклянная трубка; Г1 - стеклянный стержень; Г2 - проникающая вставка

В качестве вставки могут быть использованы:

- стеклянный стержень (Г1) в форме трубки, запаянной с обоих концов, имеющий свинцовый ободок на нижнем конце. Масса стержня $30 \pm 0,4$ г;

И проникающая вставка (Г2), состоящая из стержня массой $7,5 \pm 0,1$ г в штоке, который имеет расширение книзу для крепления суппозитория; обе части изготовлены из нержавеющей стали.

Методика. Устанавливают и поддерживают температуру водяной бани ($36,5 \pm 0,5$) °С. В трубку (В) помещают 5 мл воды, нагретой до ($36,5 \pm 0,5$) °С, суппозиторий заостренным концом вниз и вводят вставку (Г1 или Г2). При помощи секундомера регистрируют время, необходимое для достижения нижним краем вставки суженной части стеклянной трубки.

201090012-2019

2.1.9.12. Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки

Данное испытание используется для оценки однородности массы (объема) доз лекарственных форм для приема внутрь (гранулы, порошки, жидкие лекарственные формы), выпускаемых в многодозовой упаковке, снабженной средством дозирования - мерным устройством.

Определяют массу каждой из 20 индивидуальных доз, отобранных случайным образом из одной или нескольких многодозовых упаковок с помощью мерного устройства, затем рассчитывают среднюю массу.

Критерии приемлемости

Лекарственный препарат считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы более чем на 10%. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы более чем на 20%.

2010900013-2019

2.1.9.13. Оптическая микроскопия

Оптической микроскопией называют совокупность методов наблюдения и исследования частиц анализируемых образцов лекарственных средств, невидимых невооруженным глазом, с помощью оптического микроскопа.

Размер частиц, которые могут быть исследованы данным методом, определяется разрешающей способностью микроскопа и обычно составляет 1 мкм и более. Однако при необходимости могут быть использованы микроскопы с общим увеличением более 1500, что позволяет характеризовать объекты размером от 0,5 мкм с разрешением отдельных структур объекта до 0,1 мкм.

Область применения

В фармакопейном анализе оптическую микроскопию применяют для определения размера частиц при контроле качества мягких лекарственных форм, суспензий, эмульсий, аэрозолей; в технологии лекарственных форм - для определения степени измельчения субстанций и вспомогательных веществ, а также для исследования кристаллических субстанций, так как форма, окраска и размер кристаллов являются индивидуальными характеристиками вещества.

Оборудование

Обычно оптический микроскоп имеет двухступенчатую систему увеличения, образованную объективом и окуляром.

Все узлы микроскопа монтируются на массивном основании. На основании установлен тубусодержатель, в котором укреплен тубус с объективом и окуляром. Под объективом находится предметный столик, под которым расположена осветительная система (зеркало, коллектор, конденсор). Для освещения объекта наблюдения может быть использован как естественный свет, так и специальные источники света (встроенный или внешние осветители), например, галогеновая лампа 6 В 30 Вт.

Микроскоп может быть снабжен дополнительными приспособлениями (фазово-контрастными устройствами, конденсорами темного поля, поляризаторами, анализаторами и др) и, в зависимости от выбранного метода наблюдения, может быть светлопольным, темнопольным, фазово-контрастным, поляризационным и др.

Испытуемый объект помещают на предметный столик. Свет от источника света, проходя через осветительную систему, испытуемый объект и объектив, попадает в окуляр или установленную вместо него систему регистрации, фото- или видеокамеру. Через окуляр, в потоке проходящего света (например, центрируемого по Келлеру) осуществляют визуальное исследование объекта, а соединенная с компьютером цифровая фото- или видеокамера позволяет регистрировать изображения объекта, после чего их можно обрабатывать специальными программами в полу- или полностью автоматическом режиме.

Увеличение микроскопа (произведение увеличений объектива, окуляра и дополнительных приставок) должно быть достаточным для адекватного описания и определения размеров самых

мелких частиц образца.

Для каждого диапазона увеличения следует выбирать максимальную числовую апертуру объектива. Для контроля контрастности и детализации изображения окрашенных объектов рекомендуется использовать цветные фильтры с относительно узким спектром пропускания. Цветные фильтры могут применяться и для ахроматических (бесцветных) объектов.

Настройку всех элементов оптической системы, фокусировку и калибровку проводят в соответствии с прилагаемой к микроскопу инструкцией.

Пробоподготовка

Испытуемые образцы можно исследовать как с использованием иммерсионной жидкости, так и без нее. Природа применяемой иммерсионной жидкости в значительной степени определяется физическими свойствами испытуемого образца, который не должен в ней растворяться. Если нет других указаний, в качестве иммерсионной жидкости при исследовании фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ используют минеральное масло.

Частицы порошка должны находиться в одной плоскости и должны быть диспергированы так, чтобы были видны отдельные частицы (недопустимо слипание частиц).

Кроме того, при приготовлении образца для микроскопии (в том числе, при диспергировании в иммерсионной жидкости) должны быть сохранены первоначальный размер частиц и их распределение по размерам, свойственные испытуемому образцу.

Лекарственные формы анализируют без разведения или разводят, как указано в фармакопейной статье.

Методика

При исследовании порошков 5 - 100 мг порошка суспендируют в 10 мл иммерсионной жидкости, добавляя при необходимости смачивающий агент. 1 - 2 капли полученной гомогенной суспензии, содержащей не менее 10 мкг вещества, помещают на предметное стекло в счетное поле микроскопа.

Предел размера частиц и допустимое количество частиц, превышающее этот предел, для каждой субстанции указан в фармакопейной статье или определяется целью проводимых исследований.

Анализ лекарственных форм (по показателю "Размер частиц") проводят, как указано в соответствующей фармакопейной статье.

Характеристика формы частиц

На рис. 2.1.9.13.-1. представлены наиболее часто встречающиеся формы частиц.

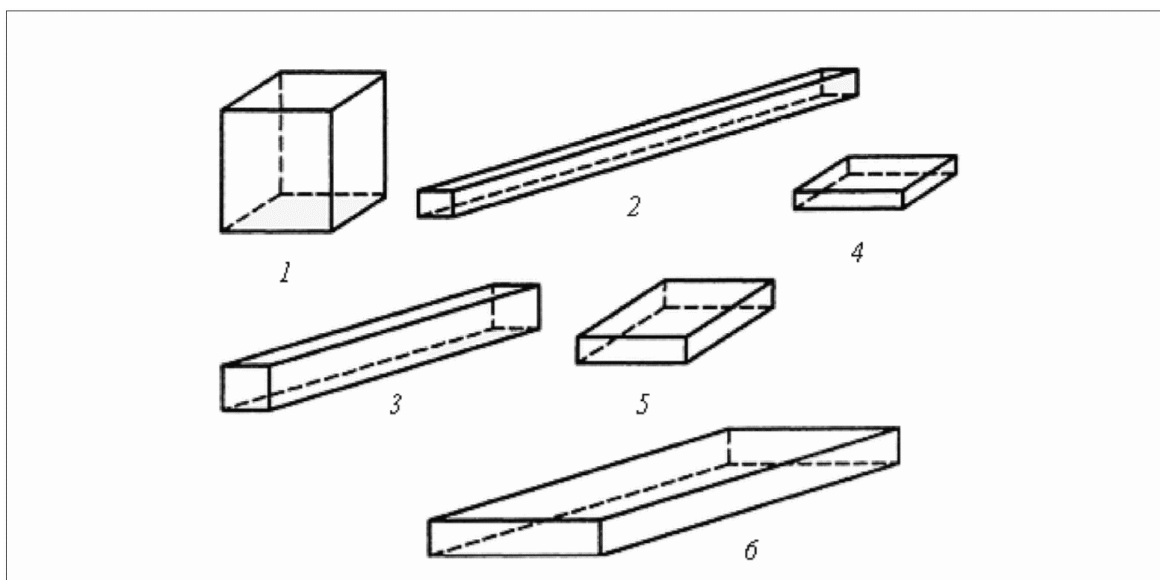


Рисунок 2.1.9.13.-1. - Формы частиц. 1-равносторонние: частицы с одинаковой длиной, шириной и толщиной, включая кубические и сферические частицы; 2 - игольчатые: тонкие, похожие на иглу частицы, или сходные с ней по соотношению длины и толщины; 3 - колоннообразные: длинные, тонкие частицы с шириной и толщиной больше, чем игольчатые; 4 - чешуйчатые: тонкие, плоские с одинаковой шириной и длиной; 5 - пластинчатые: плоские, одинаковые по длине и ширине, но с большей толщиной, чем чешуйчатые; 6 - планкообразные: крупные, тонкие, пластинчатые частицы.

Частицы могут быть иной, неопределенной формы.

Характеристика размера частиц

Способ определения размера частицы зависит от ее формы. Для сферических частиц размер определяется диаметром. Размер частиц, представленных на [рис. 2.1.9.13.-1](#), обычно определяют по значению максимальной длины.

На [рис. 2.1.9.13.-2](#) представлены размеры, обычно используемые для характеристики частиц неправильной формы.

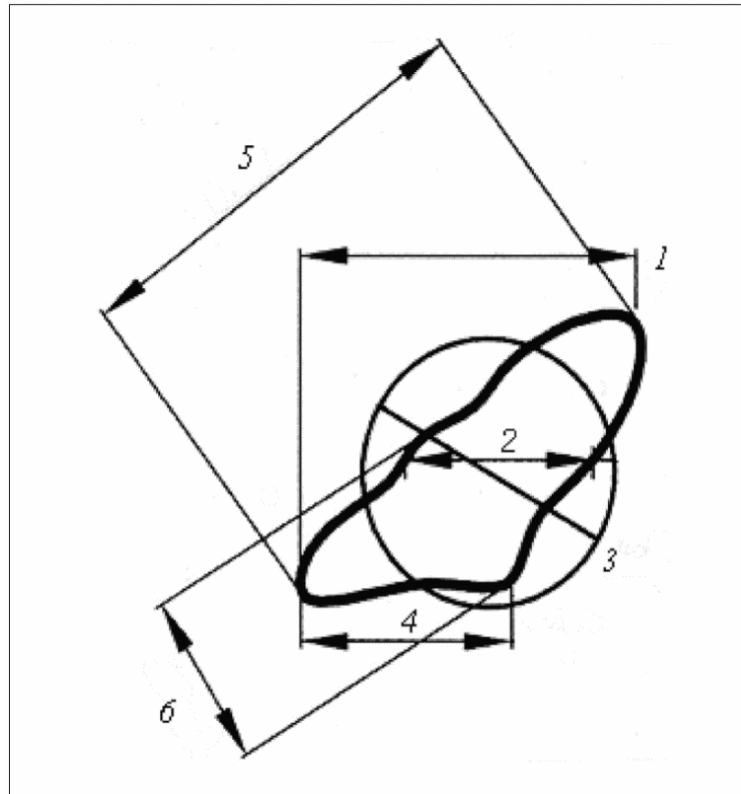


Рисунок 2.1.9.13.-2. - Способы определения размеров частиц неправильной формы. 1. Диаметр Фере - расстояние между параллельными линиями, касательными к случайно ориентированной частице и перпендикулярными к шкале окуляра; 2. Диаметр Мартина - длина хорды, которая делит площадь проекции случайно ориентированной частицы на две равные части; 3. Эквивалентный диаметр - диаметр окружности, площадь которой равна площади проекции частицы; 4. Максимальный размер по горизонтали; 5. Длина - максимальный размер частицы, ориентированной параллельно шкале окуляра, от одного ее конца до другого; 6. Ширина - максимальный размер частицы, измеренный под прямым углом к длине.

Под единичной частицей, как правило, подразумевают мельчайшее образование. Частица может быть жидкой или вязкой каплей, моно- или поликристаллической, аморфной или агломератом; частицы могут быть ассоциированными.

По степени ассоциации частицы могут быть описаны следующими терминами:

- ламеллары - скученные пластинки;
- агрегаты - масса слипшихся частиц;
- агломераты - сплавленные или сцементированные частицы;
- конгломераты - смесь двух или более типов частиц;
- сферолиты - сферический кластер тонких игольчатых кристаллов;
- друзы - частицы, покрытые очень мелкими частицами.

Поверхность частиц может быть описана следующим образом:

- гладкая - свободная от неровностей, шероховатости или налипаний;
- шероховатая - неровная, негладкая;

- ломкая - частично расщепленная, разрушенная, с трещинами;
- пористая - имеющая отверстия или ходы;
- изрытая - с маленькими выемками.

Частицы могут быть описаны также:

- по форме краев - угловатые, зазубренные, гладкие, острые, ломкие;
- по оптическим свойствам - окрашенные, прозрачные, полупрозрачные, непрозрачные;
- по наличию дефектов - без включений, с включениями.

201090014-2019

2.1.9.14. Однородность дозированных единиц

Дозированными единицами называют дозированные лекарственные формы, содержащие одну или часть дозы действующего вещества в каждой дозированной единице. Целью испытания на однородность дозированных единиц является контроль равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам дозированной лекарственной формы (таблеткам, капсулам, суппозиториям и др). Результаты этого испытания позволяют количественно оценить показатели, характеризующие разброс в содержании действующего вещества по отдельно взятым единицам испытуемого дозированного препарата.

Для обеспечения однородности дозированных единиц (ОДЕ) содержание действующего вещества в единице лекарственной формы каждой серии должно находиться в узком интервале от заявленного количества.

Испытание на однородность дозированных единиц применимо к дозированным препаратам, содержащим как одно, так и несколько действующих веществ.

Данному испытанию обычно не подвергают витаминные лекарственные препараты; лекарственные препараты, содержащие микроэлементы; содержащие активные компоненты растительного или животного происхождения и другие препараты при наличии соответствующего обоснования, а также суспензии, эмульсии, гели в однодозовой упаковке, предназначенные для местного и наружного применения.

Испытание на однородность дозированных единиц может быть выполнено двумя способами:

- количественным определением содержания действующего вещества по отдельности в каждой отобранной для испытания дозированной единице препарата (способ прямого определения - ПО);

- точным определением массы нетто каждой отобранной для испытания единицы препарата (расчетно-массовый способ - РМС) (таблица 2.1.9.14.-1).

Таблица 2.1.9.14.-1. - Применение способов прямого определения (ПО) и расчетно-массового (РМС) при испытании на однородность дозированных единиц

Лекарственная форма

Доза и массовая доля
действующего вещества

		≥ 25 мг и $\geq 25\%$	< 25 мг или $< 25\%$
Таблетки	без оболочки	РМС	ПО
	покрытые пленочной оболочкой	РМС	ПО
	покрытые оболочкой методом наращивания или прессования	ПО	
Капсулы	твердые	РМС	ПО
	мягкие, содержащие суспензию, гель или эмульсию		ПО
	мягкие, содержащие раствор		РМС
Гранулы и порошки в однократной упаковке	однокомпонентные без вспомогательных веществ		РМС
	содержащие два и более действующих веществ и/или вспомогательные вещества	ПО	
Лиофилизированные препараты в однократной упаковке			РМС
Растворы, содержащиеся в однократных упаковках			РМС
Суспензии, эмульсии, гели в однократной упаковке, предназначенные для парентерального применения и приема внутрь			ПО
Суппозитории			ПО
Трансдермальные системы			ПО
Другие			ПО

Способ прямого определения применим для любых дозированных лекарственных форм.

Испытание расчетно-массовым способом применимо для следующих дозированных форм:

(1) растворы в однократных упаковках и в мягких капсулах;

(2) твердые лекарственные формы (включая порошки, гранулы и стерильные формы) в однократных упаковках и не содержащие других активных и вспомогательных веществ;

(3) твердые лекарственные формы (включая стерильные) в однократных упаковках с добавлением или без добавления действующих или вспомогательных веществ, приготовленные из истинных растворов и лиофилизированные в конечной упаковке; на этикетке указывают способ приготовления;

(4) твердые капсулы, таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой с содержанием действующего вещества 25 мг и более и 25% и более от массы дозированной единицы или от массы содержимого твердой капсулы; при содержании других действующих веществ, меньше указанных значений, определяют однородность содержания (ПО).

Определение однородности дозированных единиц

От испытываемой серии препарата отбирают случайным образом пробу в количестве 30 единиц, из них в произвольном порядке отбирают 10 единиц для проведения первого этапа испытания. В каждой из отобранных единиц определяют содержание действующего вещества по способу ПО или РМС. Оставшиеся 20 единиц лекарственной формы сохраняют для проведения второго этапа испытания.

Способ прямого определения

Проводят определение, как указано для данной дозированной формы. Там, где используют разные методики для количественного определения лекарственного средства и испытания однородности содержания, для результатов последнего теста может потребоваться применение корректирующего коэффициента.

В каждой из 10 отобранных единиц испытываемого препарата ($n = 10$) определяют содержание действующего вещества по методике, приведенной в соответствующем разделе фармакопейной статьи. При испытании для жидких или мягких лекарственных форм определение выполняют при тщательном перемешивании каждой упаковки. Каждый из полученных результатов выражают в процентах (x_i) от номинального содержания действующего вещества в одной дозе (i - номер единицы препарата по порядку проведения анализа).

Расчетно-массовый способ

Количественное определение действующих(его) веществ(а) проводят на репрезентативном образце серии лекарственного препарата подходящим аналитическим методом. Полученный результат A выражают в процентах от номинального количества (см. [Расчет приемлемого значения](#)). Допускают, что концентрация (отношение массы действующего вещества к массе дозированной единицы) однородна для всех дозированных единиц. Для определения отбирают не менее 30 единиц лекарственного препарата и далее выполняют испытание в соответствии с указаниями для каждого типа дозированной лекарственной формы.

Таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой. Взвешивают точно каждую из 10 отобранных таблеток. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой таблетке на основании массы отдельных таблеток и результата количественного определения действующего вещества.

Твердые капсулы. Взвешивают точно каждую из 10 отобранных капсул. Извлекают содержимое каждой капсулы подходящим способом, затем точно взвешивают пустую оболочку. Массу содержимого капсулы вычисляют по разности массы капсулы и массы оболочки. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой капсуле на основании масс содержимого капсул и результата количественного определения.

Мягкие капсулы. Взвешивают точно каждую из 10 отобранных капсул. Извлекают содержимое капсулы, разрезая ее чистым и сухим инструментом (ножницы или скальпель), промывают оболочку подходящим растворителем. Для удаления растворителя с поверхности оболочки оставляют при комнатной температуре в течение 30 мин, избегая поглощения или потери влаги. Затем взвешивают оболочку и вычисляют массу содержимого капсулы. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой капсуле на основании масс содержимого капсул и результата количественного определения.

Другие твердые дозированные лекарственные формы. Определение проводят в соответствии с указаниями для твердых капсул.

Жидкие или мягкие дозированные лекарственные формы. Взвешивают точно количество жидкости или мягкого содержимого, извлеченное из 10 отобранных отдельных упаковок. При необходимости рассчитывают эквивалентный объем, предварительно определив плотность. Рассчитывают содержание действующего вещества в каждой упаковке на основании масс содержимого упаковок и результата количественного определения.

С использованием полученных результатов в каждой единице препарата вычисляют содержание действующего вещества в процентах (x_i) от значения, указанного на этикетке:

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{\bar{W}},$$

где: i - номер единицы препарата по порядку взвешивания;

w_i - масса нетто единицы испытуемого препарата;

\bar{W} - средняя масса нетто, определенная на единицах препарата;

A - содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата, полученное, как указано в разделе "Количественное определение", и выраженное в процентах от номинального значения.

Расчет приемлемого значения

Для полученной любым из описанных способов совокупности значений x_i рассчитывают величины среднего арифметического (\bar{X}) и стандартного отклонения (s).

Соответственно найденной величине \bar{X} выбирают стандартное значение (M) и рассчитывают приемлемое значение (AV) для первых 10 дозированных единиц (1 этап) и далее, при необходимости, для 30 дозированных единиц (2 этап) по формуле:

$$|M - \bar{X}| + ks.$$

Обозначения величин приведены в таблице 2.1.9.14.-2. Используя принятое значение M , рассчитывают приемлемое значение, как это указано в таблице 2.1.9.14.-2.

Таблица 2.1.9.14.-2. - Порядок обработки экспериментальных данных

Обозначение	Определение	Пояснения (условия)	Формула или значение
\bar{X}	Среднее арифметическое значений (x_1, x_2, \dots, x_n), выраженное в % от номинального значения		
x_1, x_2, \dots, x_n	Содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата,		

	выраженное в % от номинального значения		
n	Число единиц препарата, участвующих в испытании (объем выборки)		
k	Константа приемлемости	если n = 10, тогда если n = 30, тогда	2,4 2,0
s	Стандартное отклонение		$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$
RSD	Относительное стандартное отклонение		$\frac{100 \cdot s}{\bar{X}}$
M (случай 1) применяется, если T ≤ 101.5	Стандартное значение	при 98,5% ≤ \bar{X} ≤ 101,5% при \bar{X} < 98,5% при \bar{X} > 101,5%	\bar{X} 98,5% 101,5%
M (случай 2) применяется, если T > 101.5	Стандартное значение	при 98,5% ≤ \bar{X} ≤ T при \bar{X} < 98,5% при \bar{X} > T	\bar{X} 98,5% T%
AV	Приемлемое значение, в %		$\left M - \bar{X} \right + k \cdot s$
L1	Максимально допустимое значение AV, в %		15,0
L2	Максимально допустимый предел отклонений каждой дозированной единицы от рассчитанного значения M	Нижняя граница определения 0,75M, верхняя граница определения 1,25M; (основано на значении L2 = 25,0)	25,0 при отсутствии других указаний
T	Целевое значение содержания анализируемого компонента в испытуемом образце в момент производства, выраженное в процентах от номинального значения. Если нет других указаний, то T = 100%.		

T > 100% при подтверждении
избытка данными по
стабильности

Критерии приемлемости

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, требования к однородности дозированных единиц считают выполненными, если приемлемое значение для первых 10 дозированных единиц меньше или равно L1. Если приемлемое значение для 10 единиц больше L1, испытывают дополнительно 20 дозированных единиц и вновь рассчитывают приемлемое значение.

Требования считают выполненными, если последнее приемлемое значение для 30 дозированных единиц меньше или равно L1 и ни одно полученное значение содержания активного вещества в каждой дозированной единице не меньше $(1 - L2 \times 0,01) M$ или не больше $(1 + L2 \times 0,01) M$ при расчете приемлемого значения методом прямого определения однородности содержания или методом определения изменения массы. При отсутствии других указаний в частной монографии L1 равно 15,0, а L2 - 25,0.

201090015-2019

2.1.9.15. Испытание на растворение для лекарственных форм на липофильной основе

Данное испытание предназначено для определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из лекарственных препаратов на липофильной основе (суппозиториев, мягких капсул).

Условия проведения данного испытания указываются в частной фармакопейной статье и соответствующих общих фармакопейных статьях, а именно:

- среда растворения - состав и объем;
- скорость потока среды растворения;
- температура среды растворения;
- объем пробы;
- время отбора проб;
- аналитический метод количественного определения действующего вещества или действующих веществ, высвободившихся в среду растворения;
- количество действующего вещества, которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время, выраженное в процентах от номинального содержания.

Оборудование

Используется прибор "Проточная ячейка" ([рисунок 2.1.9.15.-1](#)), который состоит из:

- резервуара для среды растворения, помещенного на водяную баню;
- водяной бани, поддерживающей температуру среды растворения в диапазоне значений $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$;
- насоса, перекачивающего среду растворения через проточную ячейку;

- термостатируемой проточной ячейки с системой фильтров;
- устройства для отбора проб.

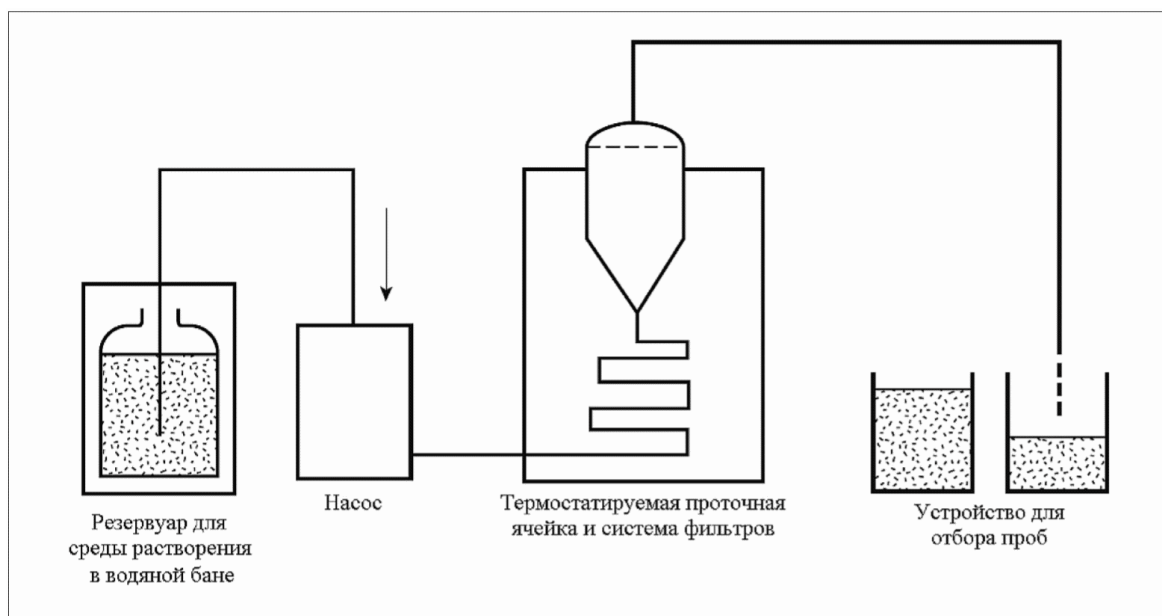


Рисунок 2.1.9.15.-1. - Схема прибора "Проточная ячейка"

Проточная ячейка состоит из 3 прозрачных частей, вставляемых одна в другую (рисунок 2.1.9.15.-2):

I. Нижняя часть состоит из 2 смежных камер (А и Б), соединенных переливным отверстием (1).

Среда растворения попадает в камеру А с восходящим потоком, затем переходит в камеру Б, где поток является нисходящим, и проходит через небольшое выходное отверстие (2), ведущее вверх к фильтрующему устройству. Перед выходным отверстием может быть установлено сито с острием (3), улавливающее крупные частицы.

II. Средняя часть ячейки имеет полость для сбора липофильных наполнителей (4), которые плавают на поверхности среды растворения. Металлическая сетка (5) служит грубым фильтром.

III. Фильтрующая часть снабжена фильтром (6) из бумаги, стекловолокна или целлюлозы.

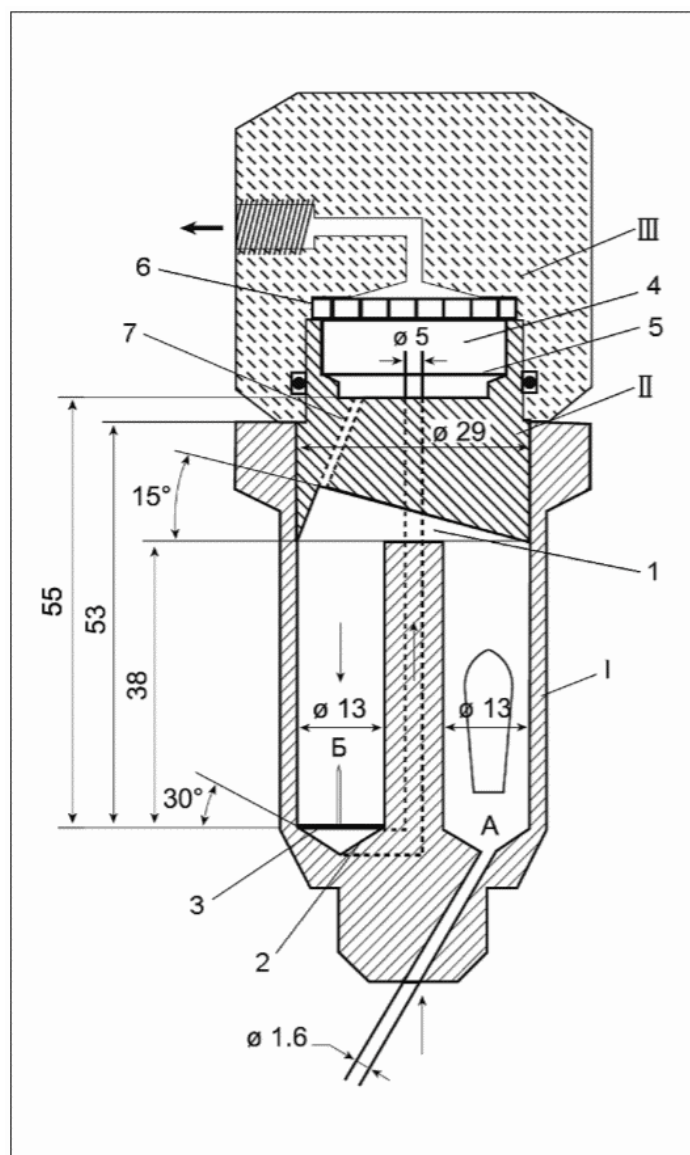


Рисунок 2.1.9.15.-2. - Проточная ячейка. Размеры указаны в миллиметрах. А - камера с восходящим потоком; Б - камера с нисходящим потоком; 1 - переливное отверстие; 2 - выходное отверстие; 3 - сито с острием; 4 - полость для сбора липофильных наполнителей; 5 - металлическая сетка; 6 - фильтр; 7 - капилляр

Среда растворения

Если среда растворения представляет собой буферный раствор, то доводят значение рН до заданного (допустимое отклонение значения рН +/- 0,05). Перед использованием среда растворения должна быть деаэрирована.

Методика испытания

Одну дозированную единицу испытуемого лекарственного препарата помещают в камеру А. Закрывают ячейку подготовленной фильтрующей частью. Среду растворения нагревают до подходящей температуры. Используя насос, через нижнюю часть ячейки вводят подогретую среду растворения для создания потока в открытом или закрытом цикле с установленным отклонением скорости потока +/- 5%. Когда среда растворения достигнет уровня переливного отверстия, воздух начнет выходить через капилляр (7), соединенный с фильтрующим устройством, и камера Б заполнится средой растворения, Действующее вещество распределяется в среде растворения в зависимости от его физико-химических свойств.

Отбор проб

Отбор проб производят на выходе из ячейки при использовании как открытого, так и закрытого цикла.

Отобранную пробу фильтруют, используя инертный фильтр с подходящим размером пор, который не вызывает адсорбции действующего вещества из раствора и не содержащим веществ, экстрагируемых средой растворения, которые могли бы влиять на результаты анализа, описанного в частной фармакопейной статье.

Интерпретация результатов

Количество действующего вещества, перешедшего в раствор за указанное время, выражают в процентах от номинального содержания. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье через 45 мин в среду растворения должно высвободиться не менее 75% (Q) действующего вещества.

Испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в [таблице 2.1.9.15.-1](#), стадия S₁.

Таблица 2.1.9.15.-1. - Интерпретация результатов испытания "Растворение" для лекарственных препаратов на липофильной основе

Стадия	Число испытываемых образцов	Одна единица лекарственной формы
S ₁	6	Для каждой испытываемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее Q + 5% от номинального содержания действующего вещества
S ₂	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 12 испытываемых единиц лекарственной формы (S ₁ + S ₂) должно быть не менее Q, и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы менее Q - 15% от номинального содержания действующего вещества
S ₃	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 24 испытываемых единиц лекарственной формы (S ₁ + S ₂ + S ₃) должно быть не менее Q; только для 2 единиц может быть менее Q - 15%, и ни для одной единицы не должно быть менее Q - 25% от номинального содержания действующего вещества

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание "Растворение" повторяют дополнительно на 6 единицах лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице, [стадия S₂](#).

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице, [стадия S₃](#).

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

201090016-2019

2.1.9.16. Извлекаемый объем для жидких лекарственных форм для приема внутрь

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на жидкие лекарственные формы для приема внутрь. Данные испытания применимы к лекарственным формам независимо от того, поставляются они в виде жидких лекарственных форм или их получают растворением твердых веществ в определенном объеме указанного растворителя. Испытания не проводят для лекарственных форм в однодозовых упаковках, если в частную фармакопейную статью или нормативную документацию включено испытание на однородность дозирования.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ОБЪЕМ УПАКОВКИ КОТОРЫХ НЕ ПРЕВЫШАЕТ 250 МЛ

Отбирают 30 упаковок, если не указано иначе в частной фармакопейной статье, и выполняют испытание, как описано ниже для конкретной лекарственной формы.

Растворы, суспензии, эмульсии и другие жидкие лекарственные формы для приема внутрь. Встряхивают содержимое каждой из 10 упаковок и проводят испытания в соответствии с методикой.

Порошки для приготовления растворов и суспензий для приема внутрь. К содержимому каждой из 10 упаковок добавляют отмеренный объем растворителя, указанный на этикетке, в соответствии с инструкцией по применению. Встряхивают содержимое каждой упаковки и проводят испытание в соответствии с методикой.

Методика. Если не указано иначе в частной фармакопейной статье, испытание проводят по следующей методике. Осторожно, чтобы избежать образования воздушных пузырьков, выливают содержимое каждой упаковки в отдельные сухие мерные, калиброванные цилиндры, вместимость которых не более чем в 2,5 раза больше измеряемого объема. Если не указано иначе в частной фармакопейной статье или нормативной документации, содержимому каждой упаковки дают стекать в течение не более 30 мин для недозированных препаратов и 5 с - для однодозовых лекарственных препаратов. После исчезновения воздушных пузырьков измеряют объем жидкости в каждом цилиндре.

Для однодозовых лекарственных препаратов малого объема извлекаемый объем может быть определен следующим образом:

- выливают содержимое упаковки в сухой предварительно взвешенный бюкс, давая вытекать содержимому в течение не более 5 с;
- определяют массу содержимого;
- после определения плотности рассчитывают извлекаемый объем.

Критерии приемлемости

Для недозированных препаратов. Среднее значение объема содержимого 10 упаковок должно быть не менее 100%, и ни одна из упаковок не должна иметь объем менее 95% от номинального объема.

Если среднее значение объема содержимого 10 упаковок менее 100% от указанного на этикетке, но ни одна из упаковок не имеет объем менее 95% или среднее значение объема

содержимого 10 упаковок составляет 100% и объем не более чем одной упаковки менее 95%, но не менее 90% от номинального объема, то выполняют испытание на 20 дополнительных упаковках.

Среднее значение объема содержимого 30 упаковок должно составлять не менее 100% от номинального объема, и объем не более чем одной из 30 упаковок может быть менее 95%, но не менее 90% от указанного на этикетке.

Для однодозовых лекарственных препаратов. Если не применимы требования ОФС 2.1.9.14 "Однородность дозированных единиц", то среднее значение объема содержимого 10 упаковок должно быть не менее 100% и объем каждой из 10 упаковок должен находиться в интервале от 95 до 110% от номинального объема.

Если среднее значение объема содержимого 10 упаковок менее 100% от номинального объема, но объем для всех упаковок не выходит за пределы 95 - 110% или, если среднее значение объема содержимого 10 упаковок не менее 100% и объем не более чем одной упаковки находится вне интервала 95 - 110% и не выходит за пределы 90 - 115%, то испытание выполняют на 20 дополнительных упаковках.

Среднее значение объема содержимого 10 упаковок, полученного из 30 упаковок, должно составлять не менее 100% от номинального объема, объем не более одной из 30 упаковок может выходить за пределы 95 - 110%, но должен находиться в пределах 90 - 115% от номинального объема.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ОБЪЕМ УПАКОВОК КОТОРЫХ ПРЕВЫШАЕТ 250 МЛ

Определение проводят из одной упаковки в соответствии с приведенной выше методикой.

Критерии приемлемости

Объем жидкости, полученной из одной упаковки, должен составлять не менее 100% от номинального объема.

201090017-2019

2.1.9.17. Масса (объем) содержимого упаковки

Данное испытание распространяется на недозированные лекарственные формы: мази, жидкие лекарственные формы для наружного и местного применения, порошки, аэрозоли, спреи и другие лекарственные формы, за исключением жидких лекарственных форм для приема внутрь и лекарственных форм для парентерального применения.

Методика для лекарственных форм, кроме аэрозолей и спреев

Для упаковок, маркированных по массе. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой упаковки и взвешивают упаковки по отдельности. Количественно удаляют содержимое из каждой упаковки и промывают все части упаковки растворителем, указанным в частной фармакопейной статье. Высушивают и снова взвешивают каждую упаковку. По разности масс вычисляют массу содержимого упаковки.

Для упаковок, маркированных по объему. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, выливают содержимое каждой из 10 упаковок в 10 сухих мерных калиброванных цилиндров, давая полностью стечь жидкости. Определяют объем содержимого каждой упаковки.

Критерии приемлемости

Среднее значение массы (объема) содержимого 10 упаковок не должно быть менее номинального, масса (объем) содержимого каждой отдельной упаковки должна быть не менее 90% от номинальной для содержимого 60 г или 60 мл и менее, или не менее 95% от номинальной для содержимого более 60 г или 60 мл.

Если данное требование не выполняется для 2 и более упаковок, то испытание считается не пройденным. Если требование не выполняется для одной упаковки, но при этом масса (объем) содержимого этой упаковки не менее 85% от номинальной, определяют массу (объем) содержимого 20 дополнительных упаковок.

Среднее значение массы (объема) содержимого 30 упаковок должно быть не менее номинальной, и масса (объем) содержимого не более чем одной из 30 упаковок может быть менее 90% (но не менее 85%) от номинальной для содержимого 60 г или 60 мл и менее, или менее 95% (но не менее 90%) от номинальной для содержимого более 60 г или 60 мл.

Методика для аэрозолей и спреев. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой упаковки и взвешивают упаковки по отдельности. Удаляют содержимое из каждой упаковки, используя безопасную технологию (например, охлаждают для снижения внутреннего давления, удаляют клапан и выливают). Остатки содержимого удаляют и ополаскивают элементы упаковки растворителем, указанным в частной фармакопейной статье. Резервуар, клапан и другие детали нагревают при 100 °С в течение 5 мин. Охлаждают и снова взвешивают каждую упаковку со всеми деталями. По разности масс определяют массу содержимого упаковки.

Критерии приемлемости.

Масса содержимого каждой из 10 упаковок должна быть не менее номинальной.

201090018-2022

2.1.9.18. Определение выхода содержимого упаковки для недозированных аэрозолей, пен и спреев

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данное испытание предназначено для недозированных лекарственных форм, представляющих собой аэрозоли, пены или спреи, с целью определения процента выхода содержимого упаковки при их применении.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству испытание проводят не менее чем на трех образцах, отобранных в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.7.1](#). Отбор проб.

Методика. Определяют массу каждой из трех упаковок, взвешенных вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_1). Нажатием на распылитель или насадку из упаковки удаляют все содержимое и снова взвешивают пустую упаковку вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_2).

Выход содержимого упаковки (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_1 - m_2}{m_3} \cdot 100,$$

где: m_1 - масса упаковки с распылителем или насадкой, г;

m_2 - масса пустой упаковки с распылителем или насадкой, г;

m_3 - масса содержимого лекарственного препарата, указанная на этикетке, г (или полученная путем умножения номинального объема на плотность лекарственного препарата).

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству лекарственный препарат считают выдержавшим испытание, если выход содержимого (X) каждой из трех упаковок составляет не менее 90% от массы содержимого лекарственного препарата, указанной на этикетке.

201090019-2022

2.1.9.19. Определение герметичности упаковки

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к определению герметичности упаковки лекарственных средств.

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на определение герметичности упаковки без лекарственного средства, то есть упаковки без содержимого.

Под герметичностью упаковки, предназначенной для лекарственных средств, понимают ее способность совместно с укупорочными средствами и другими элементами системы упаковки препятствовать проникновению в содержимое упаковки и выходу из упаковки газов, паров и (или) жидкостей, при обычных условиях хранения, транспортирования и реализации.

Испытание на герметичность упаковки позволяет определить наличие разрыва, неплотного прилегания элементов упаковки. Утечка - это непреднамеренное проникновение или выход вещества (твердого, жидкого или газообразного) через отверстие в упаковке или через зазор между элементами упаковки в отличие от понятия "проницаемость упаковки", которое подразумевает прохождение газа, жидкости через непористую стенку упаковки или в упаковку, когда небольшая часть молекул способна пройти через барьер.

Определение герметичности упаковки лекарственных средств может быть проведено:

- при технологическом процессе производства лекарственных средств после заполнения и укупоривания;

- в ходе испытания готового лекарственного препарата и подтверждения его соответствия требованиям частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Выбор метода испытания герметичности упаковки лекарственных средств, а также применяемые критерии приемлемости при оценке герметичности, зависят от типа, вида и других характеристик первичной упаковки, от лекарственной формы лекарственного препарата, для которого предназначена упаковка, и других факторов.

Определение герметичности проводят с использованием валидированных методов, соответствующего оборудования, позволяющих оценивать герметичность упаковки, в том числе в автоматическом режиме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕРМЕТИЧНОСТИ УПАКОВКИ МЕТОДОМ ВНУТРЕННЕГО ДАВЛЕНИЯ (ВАКУУМИРОВАНИЯ)

Метод применяют для определения герметичности упаковки лекарственных препаратов, как правило, представляющих собой жидкие лекарственные формы в запаянных ампулах, в герметично закрытых флаконах, бутылках, банках, при технологическом процессе производства лекарственных средств после заполнения и укупоривания или запаивания упаковки.

Метод основан на создании избыточного давления внутри испытуемого образца герметично закрытой или герметично запаянной упаковки и последующему определению герметичности упаковки визуальным контролем или с помощью соответствующего оборудования.

Определение герметичности ампул (определение качества запайки ампул). Лекарственные препараты в запаянных ампулах размещают в кассетах капиллярами ампул вниз, кассеты помещают в вакуумную камеру, эксикатор или соответствующую емкость используемого оборудования. В вакуумной камере создают необходимое разрежение, откачивая воздух, при этом внутри ампул создается избыточное давление. Если происходит частичное или полное истечение жидкости из ампул, упаковка ампул считается негерметичной.

Определение герметичности флаконов, бутылок, банок. Испытуемые образцы, представляющие собой герметично укупоренные упаковки с лекарственными препаратами в виде жидких лекарственных форм, помещают в вакуумную камеру, эксикатор или соответствующую емкость используемого оборудования горлышком вниз. С помощью вакуумного насоса достигают заданного разрежения в вакуумной камере, после чего останавливают вакуумный насос и сбрасывают вакуум до атмосферного давления.

Испытуемые образцы достают из вакуумной камеры и оценивают визуально и (или) с помощью впитывающей салфетки. При обнаружении в месте укупорки протечки, выявляемой по наличию капель и (или) следов лекарственного средства на салфетке, такие образцы упаковки, представляющие собой флаконы, бутылки или банки, считаются негерметичными.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕРМЕТИЧНОСТИ УПАКОВКИ С ПОМОЩЬЮ ИНДИКАТОРНОГО (КРАСЯЩЕГО) РАСТВОРА

В данном методе герметичность упаковки определяют по отсутствию красителя внутри упаковки, подвергшейся действию избыточного, по сравнению с атмосферным, давления или действию вакуума.

Определение герметичности ампул и флаконов, герметизированных после заполнения их при атмосферном давлении. Лекарственные препараты в ампулах и (или) флаконах помещают в кассеты, которые погружают в емкость, заполненную водой, подкрашенной любым водорастворимым красителем, например, заполненную 0,0005% (м/об) раствором метиленового синего Р. Кассеты погружают таким образом, чтобы ампулы и (или) флаконы полностью находились в воде. Емкость герметично закрывают и создают в ней избыточное, по сравнению с атмосферным, давление (100 +/- 20) кПа, которое выдерживают в течение 20 - 25 мин, после чего устанавливают в емкости давление, равное атмосферному. После снятия давления кассету с ампулами и (или) флаконами вынимают и просматривают на наличие красителя, прошедшего через дефекты упаковки внутрь ампул и (или) флаконов. Ампулы и (или) флаконы, содержащие краситель, считаются негерметичными.

Определение герметичности упаковок безъячейковых (стрипов), упаковок ячейковых (блистеров), пакетов, пакетиков (саше). Образцы лекарственных препаратов в герметично укупоренных упаковках, представляющих собой упаковки безъячейковые (стрипы), упаковки ячейковые (блистеры), пакеты или пакетики (саше) погружают в эксикатор (или соответствующую емкость используемого оборудования), заполненный водой, подкрашенной любым

водорастворимым красителем, например, заполненный 0,0005% (м/об) раствором метиленового синего Р. Упаковки должны быть полностью погружены в воду, при необходимости их накрывают сверху удерживающей пластиной с отверстиями. В испытательной камере (эксикаторе) создают давление 40 - 60 кПа, после чего останавливают вакуумный насос и сбрасывают давление до атмосферного. Выдерживают при атмосферном давлении в течение 30 мин.

Образцы достают из эксикатора, обмывают водой и оценивают визуально. При обнаружении красителя внутри образца, упаковка считается негерметичной.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕРМЕТИЧНОСТИ УПАКОВКИ МЕТОДОМ СВЕЧЕНИЯ

Метод основан на способности газовой среды упаковки лекарственных средств светиться под действием высокочастотного электрического тока при большом напряжении. В зависимости от величины давления газовой среды упаковки (уровня вакуума) цвет свечения будет различным.

Применяют для лекарственных препаратов в ампулах и флаконах, герметизированных и соответственно укупоренных при пониженном давлении ("под вакуумом"). Определение герметичности упаковки в этом случае заключается в проверке ее способности сохранять уровень вакуума, необходимый для обеспечения надлежащего качества содержащегося лекарственного препарата.

Для проведения испытаний используют соответствующее оборудование, обеспечивающее определение уровня вакуума в необходимом диапазоне.

Испытуемые ампулы и (или) флаконы при комнатной температуре устанавливают в штативе, к ним на расстоянии 1 см подводят электрод, не прикасаясь высокочастотным электродом к месту запайки ампул. Экспозиция искрового заряда у каждой ампулы и (или) флакона не должна быть более 1 с во избежание пробоя стенки ампул и (или) флаконов. Свечение внутри ампулы и (или) флакона и характерное потрескивание при подведении к ним электрода указывает на наличие в упаковках вакуума. В зависимости от величины остаточного давления внутри ампулы и (или) флакона (уровня вакуума) цвет свечения будет различным (таблица 2.1.9.19.-1).

Таблица 2.1.9.19.-1. - Зависимость цвета свечения от величины давления для иммунобиологических лекарственных препаратов

Величина давления, кПа	Цвет свечения
От 0,010 до 0,1	Бледно-голубое
От 0,1 до 1,0	Розово-голубое
От 1,0 до 5,0	Фиолетовое
От 5,0 до 100,0	Нет свечения

Контроль точности определения следует проводить по свечению образцов ампул и флаконов, герметизированных в строго контролируемых условиях при точно известных значениях давления.

Например, при определении герметичности ампул и флаконов, содержащих иммунобиологические лекарственные препараты, методом свечения, при отсутствии других указаний, величину давления определяют по цвету свечения в соответствии с данными таблицы 2.1.9.19.-1. Упаковка считается негерметичной, если остаточное давление внутри ампулы или флакона будет более 1,0 кПа.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕРМЕТИЧНОСТИ ТУБ С МЯГКИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ

Испытание проводят для упаковки, представляющей собой тубы, содержащие мягкие лекарственные формы, в рамках контроля технологического процесса производства мягких лекарственных форм.

Первоначально отбирают 10 туб и тщательно вытирают наружные поверхности туб фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают при температуре $(60 \pm 3) ^\circ\text{C}$ в течение 8 ч.

Не должно быть подтеков на фильтровальной бумаге ни из одной тубы.

Если из одной из 10 первоначально отобранных туб наблюдаются подтеки, проводят дополнительное испытание еще с 20 тубами. Не должно быть подтеков ни в одной из 20 дополнительно отобранных туб.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕРМЕТИЧНОСТИ АЭРОЗОЛЬНЫХ УПАКОВОК

Испытание проводят для упаковок, представляющих собой аэрозольные баллоны, закупоренные с помощью клапанно-распылительной системы (аэрозольные упаковки), содержащие лекарственные формы (например, аэрозоли, пены), находящиеся в этих упаковках под давлением пропеллента.

Визуальный метод определения герметичности. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству испытание проводят не менее чем на трех образцах упаковки. Аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре $(45 \pm 5) ^\circ\text{C}$ не менее чем на 15 мин и не более чем на 30 мин для стеклянного аэрозольного баллона и не менее чем на 10 мин и не более чем на 20 мин для металлического аэрозольного баллона. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см. Упаковка считается герметичной, если не наблюдается выделение пузырьков газа.

Скорость утечки. Отбирают 12 ранее не использовавшихся аэрозольных баллонов, удаляют с них все этикетки. Каждый аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки взвешивают с точностью до 0,001 г (m_0), записывают дату и время с точностью до получаса, и оставляют в вертикальном положении при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ в течение не менее 3 сут. После данного испытания каждый аэрозольный баллон повторно взвешивают с точностью до 0,001 г (m_1), записывая дату и время с точностью до получаса. Отмечают время (T) в часах, в течение которого аэрозольные баллоны подвергались испытанию.

Освобождают каждый аэрозольный баллон от содержимого в соответствии со способом, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Взвешивают каждый пустой аэрозольный баллон с точностью до 0,001 г (m_2) и рассчитывают массу содержимого каждого аэрозольного баллона (m_3) по формуле:

$$m_3 = m_0 - m_2.$$

Среднюю массу содержимого испытываемых аэрозольных баллонов с точностью до 0,001 г (m_{3i}) рассчитывают по формуле:

$$m_{3i} = \frac{(m_{0i} - m_{2i})}{n},$$

где: m_{0i} - сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, с содержимым, в

граммах;

m_{2i} - сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, без содержимого, в граммах;

n - количество аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию.

Скорость утечки в год (V_m) в миллиграммах содержимого каждого аэрозольного баллона, подвергшегося испытанию, рассчитывают по формуле:

$$V_m = \frac{365 \cdot 24 \cdot (m_0 - m_1) \cdot 1000}{T},$$

где: m_0 - масса аэрозольного баллона с содержимым, в граммах;

m_1 - масса аэрозольного баллона по окончании испытания, в граммах;

T - время, в часах;

1000 - пересчет граммов в миллиграммы.

Среднюю скорость утечки в год (V_{mi}) в миллиграммах содержимого аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, рассчитывают по формуле:

$$V_{mi} = \frac{365 \cdot 24 \cdot (m_{0i} - m_{1i}) \cdot 1000}{T \cdot n},$$

где: m_{0i} - сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, с содержимым, в граммах;

m_{1i} - сумма масс аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, по окончании испытания, в граммах;

n - количество аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию;

T - время, в часах;

1000 - пересчет граммов в миллиграммы.

Скорость утечки в год в процентах ($V\%$) содержимого каждого аэрозольного баллона, подвергшегося испытанию, рассчитывают по формуле:

$$V\% = \frac{V_m \cdot 100}{m_3 \cdot 1000} = \frac{V_m}{m_3 \cdot 10}.$$

Среднюю скорость утечки в год в процентах ($V_{i\%}$) содержимого аэрозольных баллонов, подвергшихся испытанию, рассчитывают по формуле:

$$V_{i\%} = \frac{V_{mi} \cdot 100}{m_{3i} \cdot 1000} = \frac{V_{mi}}{m_{3i} \cdot 10}.$$

Если масса содержимого аэрозольного баллона составляет 15 г и более, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству,

средняя скорость утечки в год для 12 аэрозольных баллонов не должна превышать 3,5% от средней массы содержимого аэрозольного баллона и ни для одного из них не должна превышать 5,0%.

Если, хотя бы для одного аэрозольного баллона, средняя скорость утечки в год превышает 5,0%, но ни для одного из аэрозольных баллонов не превышает 7,0%, испытание на скорость утечки проводят еще на 24 аэрозольных баллонах. Не более 2 аэрозольных баллонов из 36 могут иметь среднюю скорость утечки в год больше 5,0% и ни для одного из них средняя скорость утечки в год не должна превышать 7,0%.

Если масса содержимого аэрозольного баллона составляет менее 15 г, то средняя скорость утечки в год для 12 аэрозольных баллонов не должна превышать 525 мг и ни для одного из них не должна превышать 750 мг. Если хотя бы для одного аэрозольного баллона скорость утечки в год превышает 750 мг, но не более 1,1 г, то испытание на скорость утечки проводят еще на 24 аэрозольных баллонах. Не более 2 аэрозольных баллонов из 36 могут иметь скорость утечки в год более 750 мг и ни для одного аэрозольного баллона из 36 скорость утечки в год не должна превышать 1,1 г.

201090020-2022

2.1.9.20. Определение давления в герметичной упаковке

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данное испытание предназначено для лекарственных форм, находящихся под давлением в герметичной упаковке, представляющих собой аэрозоли и пены, в которых пропеллентами являются сжатые газы, с целью определения давления внутри упаковки.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству испытание проводят не менее чем на 3 образцах. Упаковка аэрозолей или пен, находящихся под давлением, представляет собой, как правило, аэрозольные баллоны.

Методика. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отобранные для испытания аэрозольные баллоны выдерживают при температуре (20 +/- 5) °C в течение 1 ч. Затем аэрозольные баллоны встряхивают и устанавливают в вертикальное положение. С помощью специального адаптера (переходника) к отверстию клапана аэрозольного баллона присоединяют манометр, откалиброванный на измерение давления в нормируемом интервале величин, имеющий допустимую погрешность измерения не более 2,5% от его диапазона измерений. Измеряют давление внутри каждого аэрозольного баллона.

Давление внутри каждой упаковки должно соответствовать требованиям, указанным в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, давление в каждой из испытываемых упаковок не должно превышать 0,8 МПа.

201090021-2022

2.1.9.21. Время растворения или диспергирования для получения восстановленных лекарственных форм

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья предназначена для определения времени получения восстановленных лекарственных форм лекарственных препаратов из исходных лекарственных форм, требующих перед применением дополнительного преобразования путем растворения или диспергирования в соответствующем растворителе.

Данное испытание относится к гранулам, лиофилизатам, порошкам (далее - твердым лекарственным формам), предназначенным для получения жидких лекарственных форм, а также к порошкам шипучим.

Под понятием "время растворения или диспергирования" подразумевают время, в течение которого исходная лекарственная форма полностью растворилась или диспергировалась в соответствующем растворителе; в случае порошков шипучих - прекратилось выделение пузырьков углерода диоксида.

МЕТОДИКА ДЛЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Процесс растворения или диспергирования твердых лекарственных форм для получения восстановленных лекарственных форм лекарственных препаратов должен проходить в условиях, обеспечивающих полное смачивание всех компонентов лекарственного препарата в твердой лекарственной форме и переход твердых компонентов в раствор в течение достаточного времени при определенной интенсивности взбалтывания. При необходимости должны быть указаны особые требования к растворению лекарственного препарата (например, температурный режим и др.).

Определение проводят визуально на 6 образцах, отсчет времени осуществляют с помощью секундомера.

Под образцом принимают лекарственный препарат в однодозовой упаковке.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, твердая лекарственная форма выдерживает испытание по показателю Время растворения или Время диспергирования для получения восстановленных лекарственных форм лекарственных препаратов, если каждый из 6 образцов растворяется или диспергируется в течение не более 5 мин.

Различают два способа подготовки образцов для определения показателя Время растворения или Время диспергирования для получения восстановленных лекарственных форм лекарственных препаратов.

В случае, если объем растворителя не превышает номинальный объем упаковки, представляющей собой, как правило, флакон, определение проводят следующим образом. Во флакон с лекарственным препаратом, представляющим собой твердую лекарственную форму, вводят указанное в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству количество растворителя и аккуратно перемешивают либо встряхивают до полного растворения или диспергирования твердой лекарственной формы. В установленных случаях растворитель вводят, прокалывая резиновую пробку, которой закупорен флакон с лекарственным препаратом, с помощью шприца, предварительно заполненного соответствующим растворителем.

Время растворения или диспергирования лекарственного препарата измеряют с момента внесения растворителя в упаковку с лекарственным препаратом.

Если объем растворителя превышает номинальный объем упаковки или упаковка не предназначена для внесения в нее растворителя, определение проводят следующим образом. Одну дозу лекарственного препарата в твердой лекарственной форме помещают в стакан, содержащий отмеренное количество растворителя, указанное в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, аккуратно перемешивают или встряхивают до полного растворения или диспергирования твердой лекарственной формы.

Время растворения или диспергирования для получения восстановленной лекарственной формы лекарственного препарата измеряют с момента внесения лекарственной формы в

растворитель.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ПОРОШКОВ ШИПУЧИХ

Определение проводят визуально на 6 образцах, отсчет времени осуществляют с помощью секундомера.

Под образцом принимают лекарственный препарат в однодозовой упаковке.

Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, порошок шипучий выдерживает испытание по показателю Время растворения или Время диспергирования для получения восстановленной лекарственной формы лекарственного препарата, если каждый из 6 исследуемых образцов лекарственного препарата растворяется или диспергируется в течение не более 5 мин.

Одну дозу лекарственного препарата в виде порошка шипучего, помещают в стакан, содержащий 200 мл воды при температуре от 15 °С до 25 °С, при этом начинают выделяться пузырьки газа. Лекарственная форма считается восстановленной, если после прекращения выделения пузырьков газа она полностью растворилась или диспергировалась.

201090022-2022

2.1.9.22. Истираемость гранул и сфероидов

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

В данной общей фармакопейной статье описываются два метода определения истираемости гранул и сфероидов, которые могут использоваться при фармацевтической разработке. Допускается применение других, в равной степени пригодных, методов.

Испытание предназначено для определения в установленных условиях истираемости гранул и сфероидов. Истираемость определяют как уменьшение массы гранул или сфероидов или образование их фрагментов, наблюдаемое при механическом воздействии на гранулы или сфероиды в процессе обработки (встряхивание, вибрация, воздействие псевдооживленного слоя и т.д.). Царапины, изломы или деформации гранул или сфероидов относят к изменениям.

МЕТОД 1

Прибор (прибор для создания псевдооживленного слоя). Прибор (рисунок 2.1.9.22.-1) состоит из стеклянного цилиндра (А) с конусовидной нижней частью. Цилиндр снабжен решетчатой крышкой (Б), имеющей отверстия с размером 500 мкм, или любым другим подходящим ситом. Конусовидный конец прикреплен к U-образной стеклянной трубке (В), которая может отсоединяться от цилиндра для удаления гранул или сфероидов. U-образная трубка прикреплена к T-образной муфте (Г). Один конец T-образной муфты соединен при помощи силиконовой трубки с манометром, регулирующим поток сжатого воздуха (используют сжатый воздух), другой конец соединен через силиконовую трубку с измерителем скорости потока (Д) ($0,10 - 1,00 \text{ м}^3 \cdot \text{ч}^{-1}$).

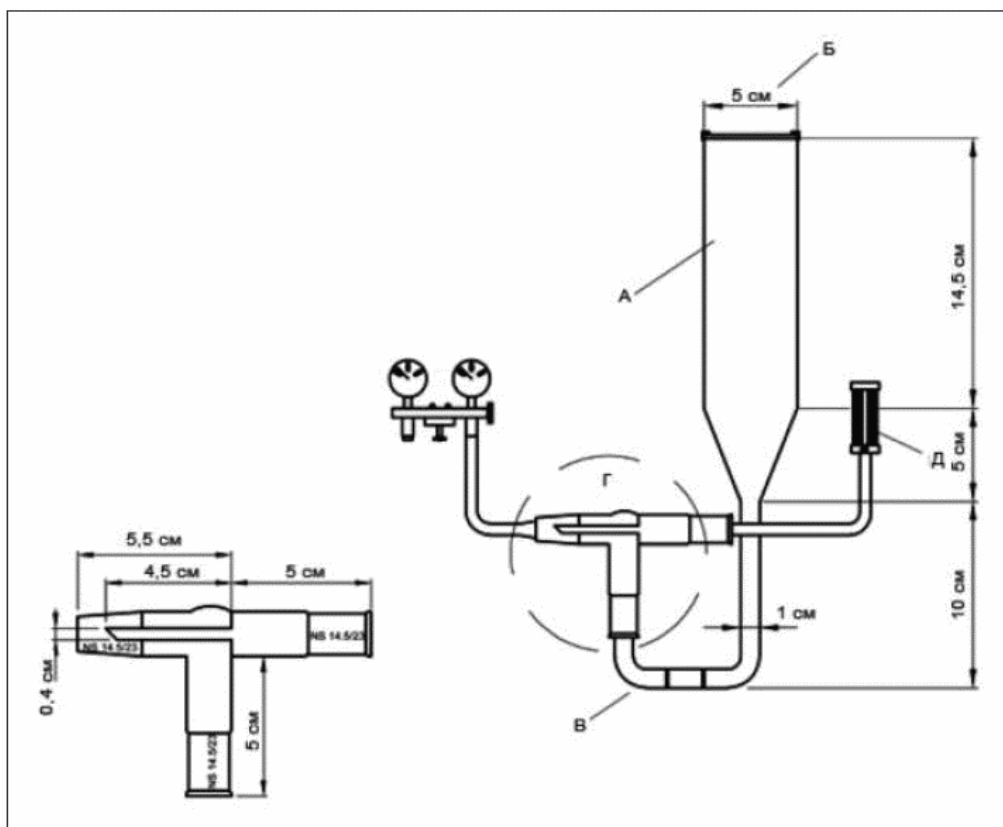


Рисунок 2.1.9.22.-1. - Прибор для создания псевдооживленного слоя

Обычно используют следующую методику.

Методика. Удаляют мелкие частицы путем просеивания через сито, имеющее размер отверстий 710 мкм или любое другое подходящее сито. Около 8,0 г (m_1) гранул или сфероидов помещают в цилиндр (А). Прибор закрывают решетчатой крышкой (Б). Устанавливают скорость потока сжатого воздуха на уровне $0,45 \text{ м}^3 \cdot \text{ч}^{-1}$. Через 15 мин удаляют гранулы или сфероиды из прибора путем отсоединения U-образной трубки и снова взвешивают (m_2). Испытание проводят на трех образцах и рассчитывают среднее значение. Для снятия электростатического электричества рекомендуют опрыскивать внутреннюю поверхность прибора антистатическим реактивом после каждых трех определений.

Для определения потери в массе при высушивании образцы сушат в сушильном шкафу при температуре $105 \text{ }^\circ\text{C}$, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. В качестве альтернативных допускается использование других условий высушивания, описанных в общей фармакопейной [статье 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании.

Истираемость (F) рассчитывают по следующей формуле:

$$F = \frac{m_1(100 - T_1) - m_2(100 - T_2)}{m_1} \cdot 100,$$

где: T_1 - потеря в массе при высушивании перед испытанием в процентах (среднее значение из двух определений);

T_2 - потеря в массе при высушивании после испытания в процентах (среднее значение из двух определений);

m_1 - масса гранул или сфероидов перед испытанием в граммах;

m_2 - масса гранул или сфероидов после испытания в граммах.

МЕТОД 2

Прибор (вибрационный прибор). Прибор (рисунок 2.1.9.22.-2) состоит из стеклянного сосуда, содержащего испытуемые гранулы или сфероиды, которые подвергают горизонтальным вибрациям. Частота и продолжительность вибраций может постоянно изменяться. Частоту можно регулировать с помощью шкалы до значения в пределах от 0 до 400 вибраций/мин. Продолжительность можно устанавливать в диапазоне от 0 до 9999 с.

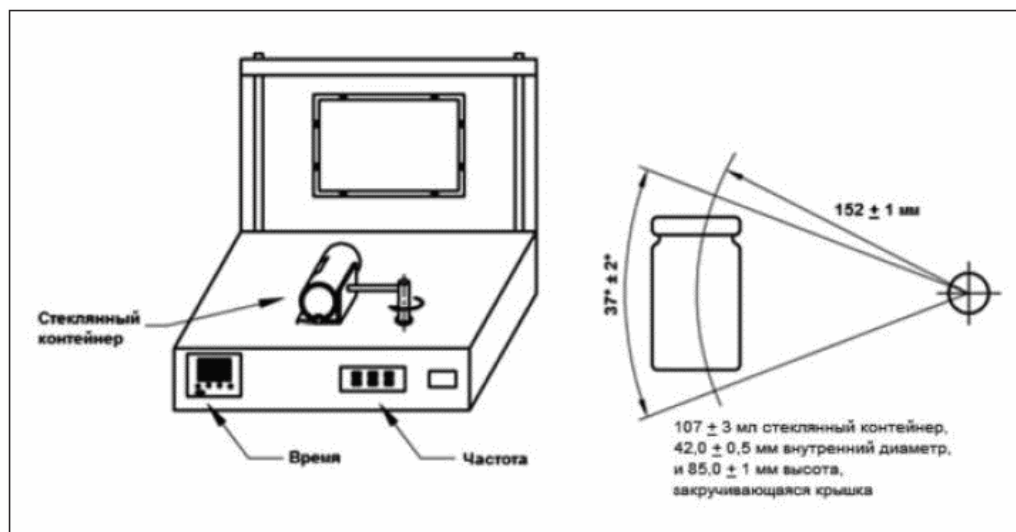


Рисунок 2.1.9.22.-2. - Вибрационный прибор

Обычно используют следующую методику.

Методика. Удаляют мелкие частицы путем просеивания через сито, имеющее размер отверстий 355 мкм или любое другое подходящее сито. В стеклянном сосуде взвешивают около 10,00 г (m_1) гранул или сфероидов. Сосуд устанавливают в прибор. Встряхивают в течение 240 с при наибольшей частоте для твердых гранул или сфероидов или в течение 120 с при наименьшей частоте (например, 140 вибраций/мин) для мягких гранул или сфероидов. Просеивают через сито 355 мкм или ранее использованное сито и снова взвешивают гранулы или сфероиды (m_2). Испытание проводят на трех образцах и рассчитывают среднее значение.

Для определения потери в массе при высушивании образцы сушат в сушильном шкафу при температуре 105 °С, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье. В качестве альтернативных допускается использование других условий высушивания, описанных в общей фармакопейной [статье 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании.

Истираемость (F) рассчитывают по следующей формуле:

$$F = \frac{m_1(100 - T_1) - m_2(100 - T_2)}{m_1} \cdot 100,$$

где: T_1 - потеря в массе при высушивании перед испытанием, в процентах (среднее значение из двух определений);

T_2 - потеря в массе при высушивании после испытания, в процентах (среднее значение из

двух определений);

m_1 - масса гранул или сфероидов перед испытанием, в граммах;

m_2 - масса гранул или сфероидов после испытания, в граммах.

201090023-2022

2.1.9.23. Испытание на растворение для резинок жевательных лекарственных (введен решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Испытание предназначено для определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из жевательной резинки в условиях, указанных в настоящей общей фармакопейной статье, а также в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Определение проводят путем механического разминания кусочка жевательной резинки, помещенного в небольшую камеру, имитирующую процесс жевания.

ОБОРУДОВАНИЕ

ПРИБОР А

Прибор А для имитации жевания (рисунок 2.1.9.23.-1) состоит из следующих частей:

- камеры, имитирующей процесс жевания;
- вертикального поршня;
- двух горизонтальных поршней с уплотнительными O-образными кольцами и прокладками.

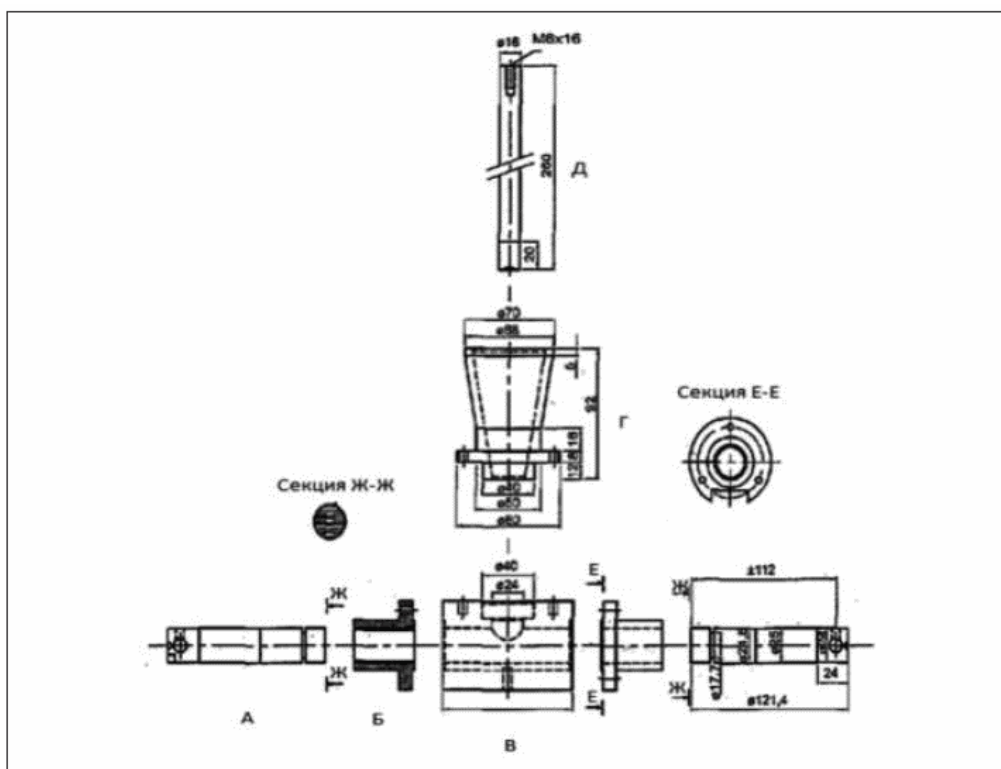


Рисунок 2.1.9.23.-1. - Прибор А для имитации жевания. Жевательная камера и поршни. Размеры

указаны в миллиметрах. А - горизонтальный поршень; Б - направляющий элемент; В - камера для имитации жевания; Г - воронка; Д - вертикальный поршень. Размеры указаны в миллиметрах

Камера для имитации жевания состоит из четырех отдельных частей:

- центральной камеры;
- воронки (рисунок 2.1.9.23.-2);
- двух направляющих элементов с втулками (рисунок 2.1.9.23.-3).

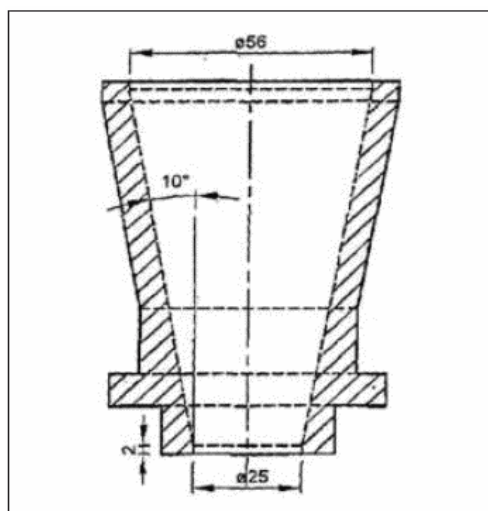


Рисунок 2.1.9.23.-2. - Прибор А. Воронка. Размеры указаны в миллиметрах

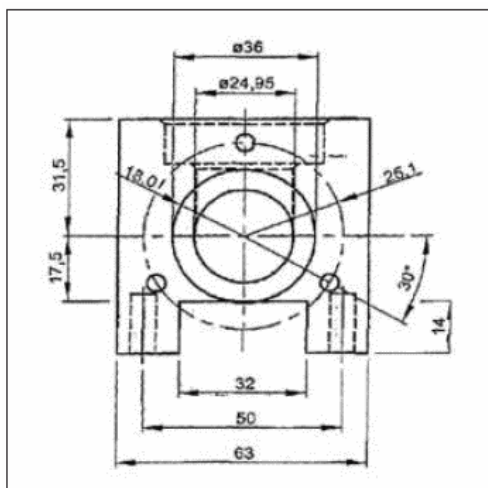


Рисунок 2.1.9.23.-3. - Прибор А (секция Е-Е). Направляющий элемент. Размеры указаны в миллиметрах

Воронку и направляющие элементы монтируют в центральную камеру. Уплотнительные O-образные кольца вставляют в выточку поршня, вокруг которой помещена прокладка, обеспечивающая герметичность камеры.

Горизонтальные поршни размещаются в камере по направляющим для имитации процесса жевания.

Жевательную резинку подвергают воздействию при помощи горизонтальных поршней;

вертикальный поршень обеспечивает правильное местоположение жевательной резинки в процессе имитации жевания.

Для обеспечения постоянства рабочего цикла скорость прибора контролируется. Один цикл жевания определяется следующим образом: горизонтальные поршни начинают свое движение из крайних внешних положений, движутся к самому дальнему внутреннему положению и обратно в крайнее внешнее положение. В течение одного цикла вертикальный поршень движется из самого нижнего положения к самому верхнему и обратно в самое нижнее положение.

Величина хода каждого горизонтального поршня составляет 25,0 мм. Максимальное расстояние между двумя горизонтальными поршнями составляет 50 мм. Минимальное расстояние между двумя горизонтальными поршнями составляет от 0,1 мм до 1,0 мм. Величина хода вертикально поршня составляет 22,0 мм.

Движение горизонтальных поршней контролируется таким образом, чтобы оба поршня находились в самом дальнем внутреннем положении одновременно. Движение вертикального поршня должно согласовываться с движением горизонтальных поршней.

При необходимости прибор может быть сконструирован таким образом, чтобы к концу цикла горизонтальные поршни вращались вокруг собственных осей в противоположном направлении друг к другу для достижения максимального эффекта жевания.

Все части прибора, которые могут находиться в контакте с препаратом или средой растворения, должны быть химически инертными и не должны адсорбировать, реагировать или иным образом взаимодействовать с образцом.

ПРИБОР Б

Прибор Б для имитации жевания ([рисунок 2.1.9.23.-4](#)) состоит из:

- ячейки для испытания ([рисунок 2.1.9.23.-5](#) или [рисунок 2.1.9.23.-6](#));
- вертикального вала с верхней жевательной поверхностью ([рисунки 2.1.9.23.-7](#) и [2.1.9.23.-8](#));
- камеры-основания с нижней жевательной поверхностью ([рисунки 2.1.9.23.-9](#) и [2.1.9.23.10](#));
- устройства для выполнения жевательных движений;
- устройства, вращающего вертикальный вал.

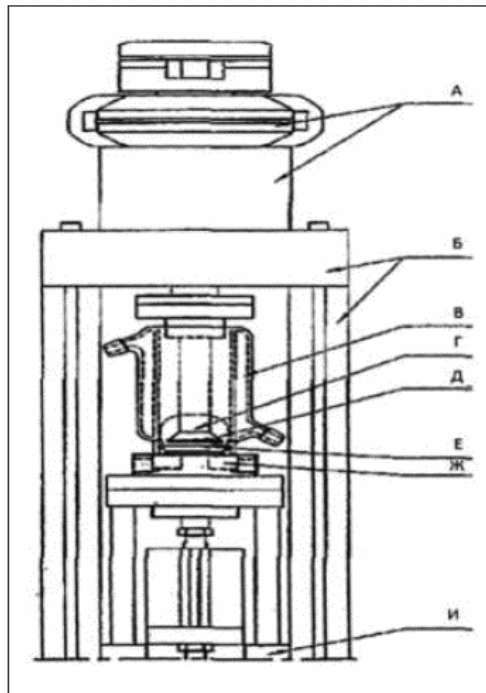


Рисунок 2.1.9.23.-4. - Прибор Б. А - устройство, вращающее верхнюю жевательную поверхность; Б - корпус; В - ячейка для испытаний; Г - вал; Д - верхняя жевательная поверхность; Е - нижняя жевательная поверхность; Ж - камера-основание; И - устройство для имитации жевательных движений вверх - вниз.

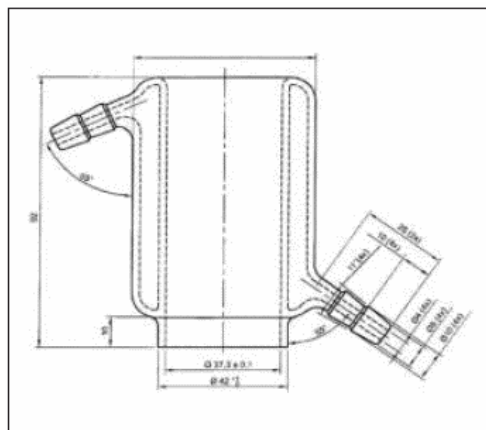


Рисунок 2.1.9.23.-5. - Прибор Б. Ячейка для испытания. Размеры указаны в миллиметрах

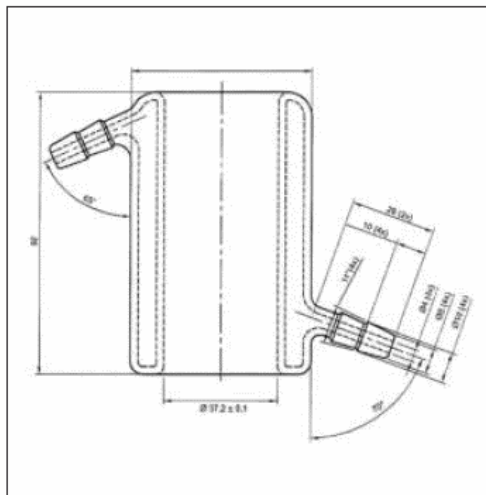


Рисунок 2.1.9.23.-6. - Прибор Б. Ячейка для испытания (прямая). Размеры указаны в миллиметрах

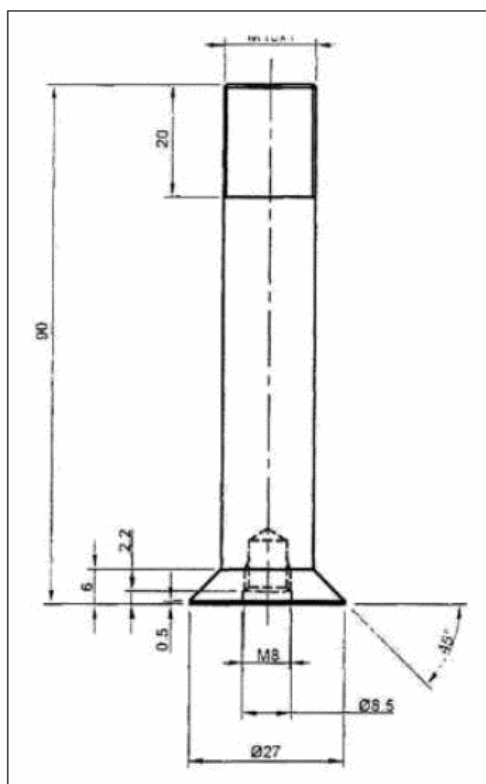


Рисунок 2.1.9.23.-7. - Прибор Б. Вал. Размеры указаны в миллиметрах

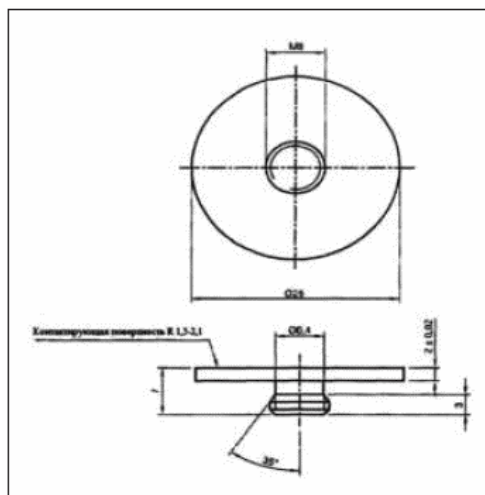


Рисунок 2.1.9.23.-8. - Прибор Б. Верхняя жевательная поверхность. Размеры указаны в миллиметрах

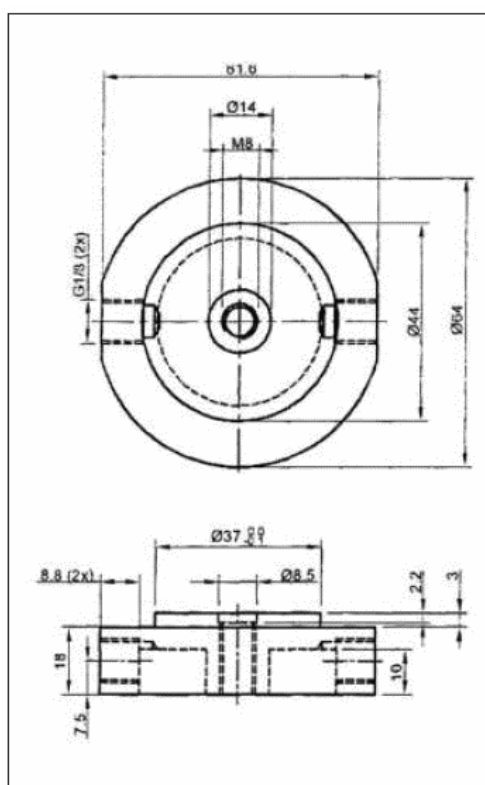


Рисунок 2.1.9.23.-9. - Прибор Б. Камера-основание. Размеры указаны в миллиметрах

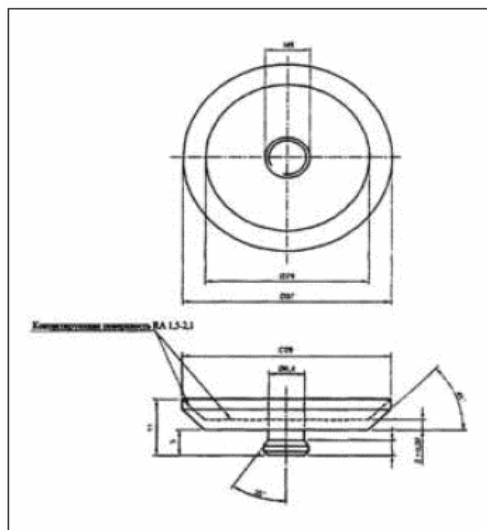


Рисунок 2.1.9.23.-10. - Прибор Б. Нижняя жевательная поверхность. Размеры указаны в миллиметрах

Обычно резинку вставляют между двумя вращающимися пластиковыми сетками для предотвращения ее распада.

Допускается использование сеток, изготовленных из нейлона (РА6), с размером ячеек 1,4 мм и диаметром нитей 0,405 мм.

Жевательную резинку подвергают воздействию при помощи нижней и верхней жевательных поверхностей. Скорость прибора контролируют для обеспечения постоянства рабочего цикла. Расстояние между нижней и верхней жевательными поверхностями может устанавливаться до 5 миллиметров. Угол вращения вращательного устройства составляет около 20 градусов.

Ячейки для испытаний могут также оснащаться 1 или 2 стеклянными трубками для отбора проб, имеющими двойные термостатируемые стенки. Трубки позволяют также обеспечить сток жидкости наружу, который может потребоваться для умеренно растворимых веществ.

Все части прибора, которые могут находиться в контакте с препаратом или средой растворения, должны быть химически инертными и не должны адсорбировать, реагировать или взаимодействовать с образцом.

МЕТОДИКА

В частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству на конкретную жевательную резинку указывается:

- используемый прибор (тип А или тип Б);
- состав, объем и температура среды растворения;
- количество циклов "жевания" в минуту;
- время и метод отбора проб;
- методика количественного определения;
- критерии приемлемости.

Количественное определение действующего вещества проводят с использованием остатка жевательной резинки или среды растворения.

В камеру для имитации жевания помещают указанный объем среды растворения, как правило, 20 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,0 Р2. Поддерживают температуру среды растворения при (37 +/- 0,5) °С, используя электрическое устройство с внешним контролем (прибор А) или термостат (прибор Б). Задают скорость движения поршней при указанном числе циклов жевания в минуту (обычно 60). Точно взвешивают часть жевательной резинки или резинку целиком, помещают ее в камеру для имитации жевания и приводят прибор в действие.

ОТБОР ПРОБ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Останавливают прибор в указанное время. Удаляют остатки резинки и отбирают пробу среды растворения. Определяют содержание действующего(их) вещества (веществ) по соответствующей методике. После каждого отбора проб допускается восполнение среды растворения; при расчетах необходимо учитывать изменение объема среды растворения или разбавление пробы. В качестве альтернативы возможно определение содержания действующего вещества (веществ), оставшегося(ихся) в жевательной резинке. Испытание последовательно проводят на 6 жевательных резинках.

Количество действующего(их) вещества (веществ), растворенного(ых) за определенное время, выражается в процентах от содержания, указанного на этикетке лекарственного препарата.

201090024-2022

2.1.9.24. Подтверждение однородности дозированных единиц с использованием выборки большого размера

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Испытание предназначено для оценки лекарственных препаратов, производство которых осуществляется с применением процессно-аналитической технологии. В этом случае испытание проводится на выборке большого размера, в которой число дозированных единиц составляет не менее 100 ($n \geq 100$). Для такой выборки соответствие требованиям общей фармакопейной [статьи 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц может подтверждаться с помощью альтернативных испытаний, описанных в данной общей фармакопейной статье. Применение данной общей фармакопейной статьи не является обязательным.

Выполнение требований любого из альтернативных испытаний означает, что испытуемый лекарственный препарат соответствует требованиям общей фармакопейной [статьи 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц. Приведенные альтернативные испытания считают эквивалентными при подтверждении соответствия требованиям общей фармакопейной [статьи 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ИСПЫТАНИЕ 1 (ПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ)

Отбирают не менее 100 дозированных единиц в соответствии с предварительно составленным планом отбора проб.

Однородность дозированных единиц оценивают по однородности содержания или изменению массы, как указано в таблице 2.1.9.24.-1. Допустимое значение (AV) рассчитывают по следующей формуле:

$$AV = |M - X| +/- kS,$$

для которой величины определяют из таблицы 2.1.9.24.-2, а значение K, зависящее от числа

дозированных единиц в выборке, определяют из таблицы 2.1.9.24.-1.

Таблица 2.1.9.24.-1. - Постоянная допустимости (k) и допустимое число дозированных единиц с содержанием действующего вещества за пределами $(1 \pm L_2 \cdot 0,01) \cdot M$ ($= c_2$) для данного размера выборки n

n (>=)	k	c2
100	2,15	0
105	2,16	
120	2,17	
139	2,18	
161	2,19	
176	2,19	1
189	2,20	
224	2,21	
270	2,22	
280	2,22	

n (>=)	k	c2
804	2,26	7
905	2,27	
908	2,27	
1013	2,27	
1118	2,27	10
1223	2,27	11
1276	2,28	
1328	2,28	12
1432	2,28	13
1537	2,28	14
1642	2,28	15

n (>=)	k	c2
2480	2,29	23
2585	2,29	24
2690	2,29	25
2794	2,29	26
2899	2,29	27
3004	2,29	28
3109	2,29	29
3171	2,30	
3213	2,30	30
3318	2,30	31
3423	2,30	32

n (>=)	k	c2
4366	2,30	41
4471	2,30	42
4576	2,30	43
4680	2,30	44
4785	2,30	45
4890	2,30	46
4995	2,30	47
5099	2,30	48
5204	2,30	49
5309	2,30	50
5414	2,30	51

n (>=)	k	c2
6252	2,31	59
6357	2,31	60
6462	2,31	61
6566	2,31	62
6671	2,31	63
6776	2,31	64
6881	2,31	65
6985	2,31	66
7090	2,31	67
7195	2,31	68
7300	2,31	69

n (>=)	k	c2
8243	2,31	78
8347	2,31	79
8452	2,31	80
8557	2,31	81
8662	2,31	82
8767	2,31	83
8871	2,31	84
8976	2,31	85
9081	2,31	86
9186	2,31	87

328	2,23	
385	2,23	3
407	2,24	
490	2,24	4
516	2,25	
594	2,25	5
672	2,26	
699	2,26	6

1747	2,28	16
1851	2,28	17
1918	2,29	
1956	2,29	18
2061	2,29	19
2166	2,29	20
2270	2,29	21
2375	2,29	22

3528	2,30	33
3633	2,30	34
3737	2,30	35
3842	2,30	36
3947	2,30	37
4052	2,30	38
4156	2,30	39
4261	2,30	40

5519	2,30	52
5623	2,30	53
5728	2,30	54
5833	2,30	55
5938	2,30	56
6042	2,30	57
6136	2,31	
6147	2,31	58

7404	2,31	70
7509	2,31	71
7614	2,31	72
7719	2,31	73
7824	2,31	74
7928	2,31	75
8033	2,31	76
8138	2,31	77

9290	2,31	88
9395	2,31	89
9500	2,31	90
9605	2,31	91
9710	2,31	92
9814	2,31	93
9919	2,31	94

Таблица 2.1.9.24.-2. - Допустимое число отдельных дозированных единиц с содержанием действующего вещества за пределами $(1 \pm L1 \cdot 0,01) \cdot T (= c1)$ и $(1 \pm L2 \cdot 0,01) \cdot T (= c2)$ соответственно для каждого размера выборки n

n (>=)	c1	c2	n (>=)	c1	c2	n (>=)	c1	c2	n (>=)	c1	c2	n (>=)	c1	c2	n (>=)	c1	c2			
100	3	0	1432	35	13	2899	67	27	4366	98	41	5833	129	55	7300	160	69	8767	191	83
123	4		1476	36		2935	68		4377	99		5835	130		7304	161		8780	192	
159	5		1521	37		2981	69		4424	100		5883	131		7351	162		8828	193	
176	5	1	1537	37	14	3004	69	28	4471	101	42	5930	132	56	7399	163	70	8871	193	84
196	6		1566	38		3027	70		4518	102		5938	132		7404	163		8875	194	
234	7		1611	39		3073	71		4565	103		5977	133		7447	164		8923	195	
273	8	2	1642	39	15	3109	71	29	4576	103	43	6024	134	57	7494	165	71	8971	196	85
280	8		1656	40		3120	72		4612	104		6042	134		7509	165		8976	196	
			1701	41		3166	73					6072	135		7542	166				

313	9	
353	10	
385	10	3
394	11	
434	12	
476	13	
490	13	4

1746	42	
1747	42	16
1791	43	
1836	44	
1851	44	17
1882	45	
1927	46	

3212	74	
3213	74	30
3259	75	
3305	76	
3318	76	31
3351	77	

4658	105	
4680	105	44
4705	106	
4752	107	45
4785	107	
4799	108	
4846	109	

6119	136	58
6147	136	
6166	137	
6214	138	59
6252	138	
6261	139	

7589	167	72
7614	167	
7637	168	
7684	169	73
7719	169	
7732	170	

9019	197	86
9066	198	
9081	198	
9114	199	87
9162	200	
9186	200	

517	14	
559	15	
594	15	
601	16	5
644	17	

1956	46	
1972	47	18
2018	48	
2061	48	
2063	49	19

3398	78	
3423	78	
3444	79	32
3491	80	
3528	80	
3537	81	33

4890	109	
4893	110	46
4940	111	
4987	112	
4995	112	47

6308	140	
6355	141	
6357	141	
6403	142	60
6450	143	
6462	143	

7779	171	
7824	171	
7827	172	74
7875	173	
7922	174	
7928	174	75

9210	201	
9257	202	
9290	202	
9305	203	88

686	18	
699	18	6
729	19	
772	20	
804	20	7
815	21	
858	22	

2109	50	
2154	51	
2166	51	20
2200	52	
2246	53	
2270	53	21
2291	54	

3584	82	
3630	83	
3633	83	34
3677	84	
3723	85	
3737	85	35

5034	113	
5081	114	
5099	114	
5128	115	48
5175	116	49
5204	116	
5222	117	

		61
6498	144	
6545	145	62
6566	145	
6592	146	
6640	147	63
6671	147	

7970	175	
8017	176	
8033	176	76
8065	177	
8113	178	
8138	178	77

9353	204	
9395	204	
9401	205	89
9449	206	
9496	207	
9500	207	90

902	23	
908	23	
945	24	8
989	25	
1013	25	9

2337	55	
2375	55	
2383	56	22
2429	57	
2475	58	

3770	86	
3817	87	
3842	87	
3863	88	36
3910	89	

5269	118	
5309	118	
5317	119	50
5364	120	
5411	121	

6687	148	
6734	149	
6776	149	
6782	150	64
6829	151	

8160	179	
8208	180	
8243	180	
8256	181	78
8303	182	

9544	208	
9592	209	
9605	209	
9640	210	91
9688	211	

1033	26	
1077	27	
1118	27	
1121	28	10
1165	29	
1209	30	

2480	58	
2520	59	23
2566	60	
2585	60	
2612	61	24
2658	62	
2690	62	25

3947	89	
3956	90	37
4003	91	
4050	92	
4052	92	
4097	93	38
4143	94	

5414	121	
5458	122	51
5505	123	
5519	123	
5552	124	52
5599	125	

6877	152	
6881	152	
6924	153	65
6972	154	
6985	154	
7019	155	66
7067	156	

8347	182	
8351	183	79
8399	184	
8446	185	
8452	185	80
8494	186	
8542	187	

9710	211	
9735	212	92
9783	213	
9814	213	
9831	214	93
9879	215	

1223	30	11
1253	31	
1298	32	
1328	32	12
1342	33	
1387	34	

2704	63	26
2750	64	
2794	64	
2796	65	26
2843	66	
2889	67	

4156	94	39
4190	95	
4237	96	
4261	96	40
4284	97	
4330	98	

5623	125	53
5647	126	
5694	127	
5728	127	54
5741	128	
5788	129	

7090	156	67
7114	157	
7161	158	
7195	158	68
7209	159	
7256	160	

8557	187	81
8589	188	
8637	189	
8662	189	82
8685	190	
8732	191	

9919	215	94
9927	216	
9975	217	
10023	218	
10070	219	

ТРЕБОВАНИЯ

При отсутствии других указаний применяют следующие требования.

Требования для однородности дозированных единиц лекарственной формы выполняются, если:

1) допустимое значение (AV) меньше или равно L1 и

2) при расчете допустимого значения (AV) для однородности содержания или изменения массы число отдельных дозированных единиц с содержанием действующего вещества за пределами $(1 \pm L2 \cdot 0,01) \cdot M$

меньше или равно с2, как указано для данного размера выборки n в [таблице 2.1.9.24.-1](#).

При отсутствии других указаний L1 = 15,0 и L2 = 25,0.

[Таблицу 2.1.9.24.-1](#) используют следующим образом:

- для выборки размером n = 400 находят значения при n \geq 385: k = 2,23 и с2 = 3;

- для выборки размером n = 450 находят значения при n \geq 407: k = 2,24 и с2 = 3;

- для выборки размером n = 500 находят значения при n \geq 490: k = 2,24 и с2 = 4.

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ИСПЫТАНИЕ 2 (НЕПАРАМЕТРИЧЕСКОЕ)

Отбирают не менее 100 дозированных единиц в соответствии с предварительно составленным планом отбора проб.

Однородность дозированных единиц оценивают по однородности содержания или изменению массы, как указано в [таблице 2.1.9.24.-1](#). Проводят количественное определение действующего вещества в каждой единице или взвешивают единицы и рассчитывают содержание действующего вещества в каждой из них, как указано в общей фармакопейной [статье 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц. Вычисляют число отдельных дозированных единиц с содержанием действующего вещества за пределами $(1 \pm L1 \cdot 0,01) \cdot T$. Проводят оценку однородности дозированных единиц, если значения находятся в пределах, указанных в [таблице 2.1.9.24.-2](#).

ТРЕБОВАНИЯ

При отсутствии других указаний применяют следующие требования.

Требования для однородности дозированных единиц лекарственной формы выполняются, если:

1) число отдельных дозированных единиц с содержанием действующего вещества за пределами $(1 \pm L1 \cdot 0,01) \cdot T$ меньше или равно с1 и

2) число отдельных дозированных единиц с содержанием действующего вещества за пределами $(1 \pm L2 \cdot 0,01) \cdot T$ меньше или равно с2.

Для данного размера выборки n значения с1 и с2 определяют из [таблицы 2.1.9.24.-2](#). При отсутствии других указаний L1 = 15,0 и L2 = 25,0.

[Таблицу 2.1.9.24.-2](#) используют следующим образом:

- для выборки размером $n = 400$ находят значения при $n \geq 394$: $c_1 = 11$ и $c_2 = 3$;
- для выборки размером $n = 450$ находят значения при $n \geq 434$: $c_1 = 12$ и $c_2 = 3$;
- для выборки размером $n = 500$ находят значения при $n \geq 490$: $c_1 = 13$ и $c_2 = 4$.

201090025-2022

2.1.9.25. Определение размера частиц в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данное испытание предназначено для определения размера частиц в лекарственных формах, представляющих собой суспензии, эмульсии, а также в мягких лекарственных формах гетерогенного и комбинированного типа, содержащих компоненты в виде твердой дисперсной фазы.

Определение проводят методом оптической микроскопии в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.13](#). Оптическая микроскопия, исследуя объект визуально или в автоматическом режиме с помощью компьютерного обеспечения, методом лазерной дифракции в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.26](#). Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения или в соответствии с методикой, указанной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ В МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ И СУСПЕНЗИЯХ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Испытание проводят методом оптической микроскопии. Пробу лекарственного препарата, содержащую не менее 10 мкг твердого действующего вещества, вносят в счетную камеру (для лекарственных препаратов, представляющих собой суспензии) или осторожно наносят на предметное стекло (для лекарственных препаратов, представляющих собой мягкие лекарственные формы) и просматривают под микроскопом всю площадь пробы. Вначале пробу просматривают при малом увеличении (например, 50х), отмечая частицы размером более 25 мкм. Затем проводят измерение этих частиц при большем увеличении (например, от 200х до 500х). Количество частиц рассчитывают в пересчете на пробу лекарственного препарата, содержащую 10 мкг твердого действующего вещества.

В пробе лекарственного препарата, содержащего 10 мкг твердого действующего вещества, не должно обнаруживаться более 20 частиц размером более 25 мкм, из них - не более двух частиц могут иметь размер более 50 мкм. Не допускается наличие частиц размером более 90 мкм.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ В МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Испытание проводят методом оптической микроскопии. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, используют микроскоп, снабженный окулярным микрометром при увеличении окуляра 15х и объектива 8х. Цену деления окулярного микрометра выверяют по объект-микрометру для проходящего света.

Используемые предметные стекла должны быть обработаны с одной стороны следующим образом: посередине стекла алмазом или каким-либо другим абразивным материалом наносят квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Линии окрашивают с помощью карандаша по стеклу. Обратная сторона предметного стекла остается необработанной.

Отбирают среднюю пробу лекарственного препарата, представляющего собой мягкую лекарственную форму, массой не менее 5 г. Если концентрация действующих веществ в

лекарственном препарате превышает 10%, то добавляют соответствующую основу до содержания действующих веществ около 10% и перемешивают. При отборе проб следует избегать измельчения частиц.

Из средней пробы лекарственного препарата, представляющего собой мягкую лекарственную форму, берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Пробу накрывают покровным стеклом (24 x 24 мм), фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают по одному полю зрения в каждом из четырех сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для испытаний одного лекарственного препарата проводят 5 определений средней пробы.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, размер частиц в лекарственных препаратах, представляющих собой мягкие лекарственные формы гетерогенного и комбинированного типов, не должен превышать 100 мкм.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ В СУСПЕНЗИЯХ

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству определение размера частиц в суспензиях проводят так же, как для суспензий, предназначенных для офтальмологического применения.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, в пробе лекарственного препарата, представляющего собой суспензию, не должно обнаруживаться частиц размером более 100 мкм.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ В ЭМУЛЬСИЯХ

Испытание проводят в соответствии с методикой определения и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, диаметр капель в эмульсиях для внутрисосудистого введения не должен превышать 5 мкм.

201090026-2022

2.1.9.26. Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Метод дифракции лазерного излучения, используемый для определения распределения частиц по размеру, основан на анализе профиля рассеяния света, возникающего при освещении частицы коллимированным лазерным лучом. Метод позволяет измерять частицы в диапазоне от 0,1 мкм до 3,0 мм.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Метод предназначен для определения размера частиц и распределения частиц по размеру в лекарственных препаратах, представляющих собой такие лекарственные формы, как порошки, суспензии, эмульсии и др. Метод позволяет также определять, а затем и нормировать размер частиц фармацевтических субстанций и их распределение.

ОБОРУДОВАНИЕ

Оборудование размещают таким образом, чтобы защитить его от воздействия

электрических помех, механических вибраций, температурных колебаний, влажности и прямого яркого света.

Схема прибора для лазерной дифракции представлена на рисунке 2.1.9.26.-1.

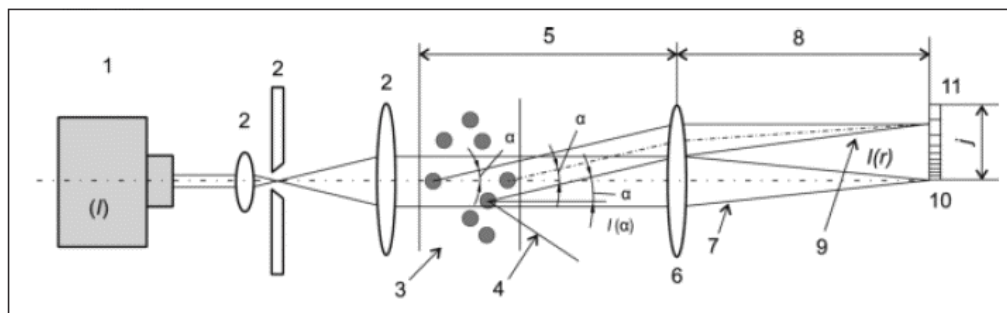


Рисунок 2.1.9.26.-1. - Схема прибора для определения размера частиц методом лазерной дифракции. 1 - источник лазерного излучения; 2 - модуль обработки лазерного излучения; 3 - частицы; 4 - рассеянный свет, не собранный линзой (6); 5 - рабочее расстояние линзы (6); 6 - линза Фурье; 7 - прямой луч; 8 - фокусное расстояние линзы (6); 9 - рассеянный луч; 10 - детектор затемнения, 11 - многоэлементный детектор

Взаимодействие луча падающего света и частиц дисперсной фазы приводит к образованию профиля рассеяния света с разными значениями интенсивности света при различных углах. Общее распределение угловой интенсивности, состоящее из прямого и рассеянного света, фокусируется линзой на многоэлементном детекторе. Линза создает профиль рассеяния света, который не зависит от расположения частиц в световом луче.

Работа прибора базируется на основных принципах рассеяния лазерного излучения при условии идеализированных свойств частиц, поэтому калибровка прибора перед измерением не требуется. Проверку правильности работы прибора можно осуществить путем измерения сертифицированного стандартного материала, состоящего из частиц известного распределения по размеру.

Работу прибора необходимо подтверждать через регулярные интервалы времени или с надлежащей частотой. Поверку системы производят с использованием контрольного материала, известного распределения по размеру. Средние значения трех измерений должны отличаться от установленного значения не более чем на 10% для x_{50} и не более чем на 15% для x_{10} и x_{90} . Для $x < 10$ мкм эти величины необходимо удвоить.

ПРОБОПОДГОТОВКА

Методика пробоподготовки должна обеспечивать получение репрезентативного образца требуемого объема для измерения размера частиц.

Спреи, аэрозоли и пузырьки газа в жидкости измеряются непосредственно, поскольку пробоподготовка или разведение могут изменить распределение частиц по размеру.

Сыпучие порошки также можно преобразовать в аэрозоли при помощи диспергаторов, использующих энергию сжатого газа или перепады давления. Полученный аэрозоль проходит через зону измерения, после чего попадает во впускное отверстие вакуумного блока, где частицы аэрозоля собираются.

В качестве дисперсионной среды могут быть использованы вода Р и различные органические растворители (этанол (96%) Р, метанол Р, изопропанол Р, гексан Р, ацетон Р, толуол Р и другие), что должно быть указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном

документе по качеству.

Определение диапазона концентраций. Для получения приемлемого соотношения "сигнал - шум" в детекторе, концентрация частиц в дисперсии должна превышать минимальный уровень. Также она должна быть меньше максимального уровня концентрации во избежание многократного рассеяния.

На диапазон концентраций влияют: ширина лазерного луча, расстояние, проходимое лучом лазера в зоне измерения, оптические свойства частиц и чувствительность элементов детектора. Измерения необходимо проводить при различных концентрациях частиц для определения оптимального диапазона концентраций для каждого характерного образца материала.

Принцип метода. Образец, диспергированный в жидкости или газе с необходимой концентрацией, подвергается воздействию лазерного облучения. Свет, рассеянный от частиц на различных углах, измеряется многоэлементным детектором. Числовые значения, представляющие профиль рассеяния света, регистрируются для последующего анализа. В дальнейшем эти значения математически преобразуются с помощью оптической модели в доли от общего объема отдельных размерных классов, формируя, таким образом, объемное распределение частиц по размеру.

Метод не может отличить рассеяние от отдельных частиц и рассеяние от кластеров частиц, т.е. агломератов или агрегатов. В случае если образцы содержат агломераты или агрегаты частиц, и если необходимо определить распределение отдельных частиц по размеру, то перед измерением кластеры диспергируют на отдельные частицы. Для несферических частиц получают соответствующее распределение эквивалентных сфер по размеру, поскольку метод предполагает использование сферических частиц в своей оптической модели. Полученное распределение частиц по размеру может отличаться от распределений, основанных на других физических принципах (например, седиментации или ситовом определении).

МЕТОДИКА

Измерение размеров частиц осуществляют на малоугловых измерителях дисперсности в соответствии с руководством по эксплуатации прибора и инструкцией пользователя.

После соответствующей регулировки оптической части прибора проводят фоновое измерение среды, в которой отсутствуют дисперсные частицы. Уровень сигнала фона должен быть ниже соответствующего порогового значения. После фонового измерения проводят измерение пробы. Обычно при измерении проводится большое число регистраций сигнала на элементах детектора и определяется среднее значение для каждого элемента. Положение и размер элементов детектора, фокусное расстояние линзы определяют диапазон углов рассеяния для каждого элемента.

Большинство приборов также измеряют интенсивность центрального луча. Различие интенсивностей центрального луча в дисперсной системе и фонового измерения является параметром затемнения и свидетельствует об интенсивности рассеянного света и концентрации частиц.

Специфические условия проведения анализа по измерению размера частиц и их распределению в конкретных лекарственных средствах указывают в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Выбор оптической модели. Выбор подходящей оптической модели зависит от размера абсорбции, показателя преломления, шероховатости, ориентации кристалла и т.д., испытуемого образца. В большинстве случаев применяют аппроксимацию Фраунгофера или теорию Ми. При размере частиц менее 25 мкм различия между оптическими моделями становятся более

существенными. В этом диапазоне более точные результаты позволяет получать теория Ми. При использовании теории Ми в прибор необходимо ввести значения показателя преломления частиц и среды или их отношение.

Время измерения. Время измерения, время и частота сбора данных детектором определяют экспериментально таким образом, чтобы достичь желаемой точности. Как правило, за время измерения происходит большое количество сканирований за короткий промежуток времени.

Повторные измерения. Число повторных измерений зависит от конкретного материала. Обычно измеряют не менее трех репрезентативных образцов одной серии.

Результаты измерений. Результаты обычно представляют в виде интегральной кривой распределения частиц по размеру (рисунок 2.1.9.26.-2). Величины x_m отражают размер частиц, где m - доля частиц с размером x и менее. Для оценки распределения по размеру обычно используют значения x_{10} , x_{50} и x_{90} .

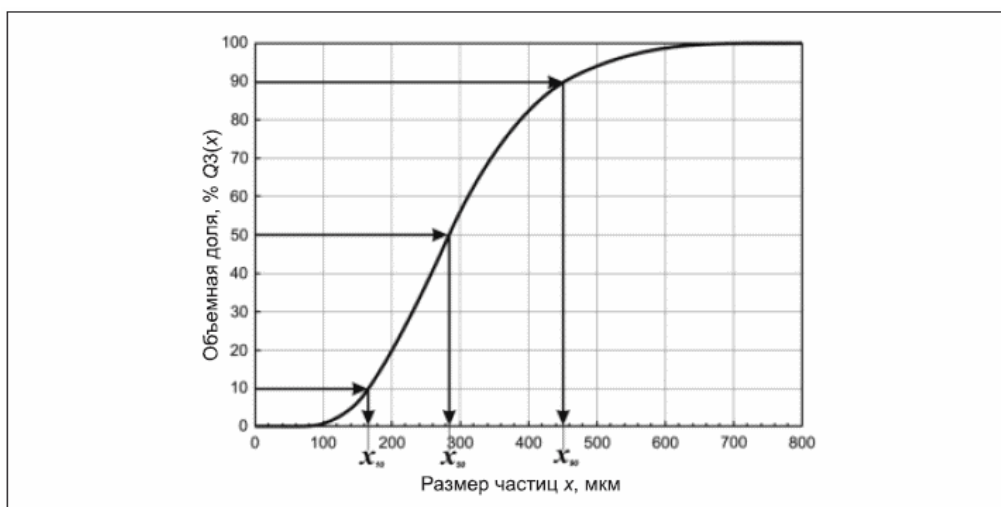


Рисунок 2.1.9.26.-2. - Интегральное объемное распределение частиц по размеру. x - размер частиц, определяемый как диаметр объема эквивалентной сферы; $Q3(x)$ - объемная доля частиц с размером x и менее; x_{10} , x_{50} , x_{90} - размер частиц, соответствующий объемной доле 10%, 50% и 90% соответственно

Повторяемость. Предпочтительно использование сертифицированных или стандартных материалов, состоящих из сферических частиц известного распределения по размеру, с размерными группами, отличающимися по размеру более чем в 10 раз. Работоспособность прибора считается соответствующей требованиям, если среднее значение x_{50} по крайней мере трех независимых измерений сертифицированного или стандартного материала отличается не более чем на 3% от установленного диапазона значений. Средние значения x_{10} и x_{90} не должны превышать установленный диапазон значений более чем на 5%. Относительное стандартное отклонение должно быть менее 3% для x_{50} и менее 5% для x_{10} и x_{90} . Для $x < 10$ мкм эти величины необходимо удвоить.

Промежуточная внутрилабораторная прецизионность. Промежуточная внутрилабораторная прецизионность метода, главным образом, зависит от характеристик материала (измельченный/неизмельченный, твердый/ломкий), а также от типа лекарственной формы. Обычно измеряют не менее трех репрезентативных образцов одной серии. Относительное стандартное отклонение должно быть менее 10% для x_{50} . Для значений x_{10} и x_{90} относительное стандартное отклонение должно быть менее 15%. Для $x < 10$ мкм эти величины необходимо удвоить.

Меры предосторожности. При проведении измерений жидких дисперсий необходимо избегать появления пузырьков воздуха, испарения жидкости или других неоднородностей дисперсии. При работе с сухими дисперсиями необходимо избегать неравномерного потока частиц от диспергатора или турбулентного воздушного течения. Такие эффекты могут привести к получению недостоверных результатов по распределению частиц по размеру.

201090027-2022

2.1.9.27. Металлические частицы в мазях глазных

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данное испытание проводят для мазей глазных, упаковка которых представляет собой металлические тубы.

Методика. Определение проводят на 10 тубах. Содержимое каждой из 10 туб (мазь максимально выдавливают из туб) помещают в отдельные чистые, без царапин чашки Петри диаметром 60 мм с плоским дном. Чашки Петри закрывают крышками и нагревают содержимое при температуре около 85 °С до полного расплавления основы мази. Охлаждают мазь при комнатной температуре до затвердевания, избегая перемешивания и встряхивания.

Испытание проводят методом оптической микроскопии в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.13](#). Оптическая микроскопия, исследуя объект визуально или с помощью компьютерного обеспечения. С чашек Петри удаляют крышки и переворачивают каждую из них на подставку микроскопа с увеличением не менее 30х и диском окуляра микрометра, который откалиброван на используемое увеличение. В дополнение к обычно применяемому освещению используют источник света, направленный на образец мази сверху под углом около 45°. Исследуют всю поверхность дна каждой чашки Петри на наличие металлических частиц, которые могут быть обнаружены по металлическому блеску при изменении интенсивности света от дополнительного источника. Подсчитывают число металлических частиц, размер которых по любой оси измерения составляет 50 мкм или более.

Мазь глазная соответствует требованиям, если общее число металлических частиц, размер которых составляет 50 мкм или более во всех 10 тубах не превышает 50, и если не более чем в 1 тубе содержится более 8 частиц указанного размера. Если данное требование не выполняется, исследование повторяют на 20 дополнительных тубах.

Мазь глазная соответствует требованиям, если общее число металлических частиц, размер которых составляет 50 мкм или более во всех 30 тубах не превышает 150, и если не более чем в 3 тубах содержится более 8 частиц указанного размера (в каждой из туб).

Не допускается наличие частиц с размером более 90 мкм.

201090028-2022

2.1.9.28. Возгораемость и характер тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья предназначена для оценки возгораемости и характера тления лекарственных препаратов в виде лекарственных форм, представляющих собой пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные и твердые лекарственные формы (порошки, таблетки) для ингаляций ветеринарные, применяемые в виде аэрозоля (при термическом испарении) или путем термической возгонки действующего(их) вещества(в) под воздействием высокой температуры в процессе тления вспомогательных веществ.

В качестве вспомогательных веществ в лекарственных препаратах данных лекарственных форм используют основу для термического испарения или термической возгонки, окислители для инициирования реакции окисления (тления), а также пламегасители для предотвращения воспламенения.

Возгораемость - инициация процесса тления лекарственной формы при воздействии источника высокой температуры, а также определение интервала времени от начала воздействия источника высокой температуры до начала процесса тления.

Тление - один из видов горения, характеризующийся отсутствием пламени и низкой скоростью протекания окислительно-восстановительного процесса.

Характер тления - визуальная оценка процесса тления лекарственной формы (наличие или отсутствие искр и (или) пламени, цвет продуктов термического испарения или термической возгонки).

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье испытание проводят не менее, чем на трех образцах, отобранных в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.7.1](#). Отбор проб.

Методика. Оценку возгораемости и характера тления пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных, порошков и таблеток для ингаляций ветеринарных необходимо проводить с соблюдением требований пожарной безопасности.

После вскрытия упаковки пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные, порошки и таблетки для ингаляций ветеринарные помещают на поверхность из инертного негорючего материала (керамика, камень или металл).

Процесс тления иницируют при помощи источника высокой температуры, в качестве которого используют пламя (если иное не предусмотрено в частной фармакопейной статье).

Воздействие источника высокой температуры на лекарственную форму прекращают при начале процесса тления.

Возгораемость оценивают по возможности инициации процесса тления, а также по интервалу времени от начала воздействия источника высокой температуры до начала процесса тления.

Интервал времени от начала воздействия источника высокой температуры до начала процесса тления определяют при помощи секундомера.

Характер тления оценивают визуально по наличию или отсутствию искр и (или) пламени, цвету продуктов термического испарения или термической возгонки.

Пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные, порошки и таблетки для ингаляций ветеринарные соответствуют требованиям, если процесс тления безотказно иницируется при воздействии источника высокой температуры.

Время с момента начала воздействия источника высокой температуры и до начала процесса тления должно соответствовать требованиям частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа на ветеринарное лекарственное средство.

В процессе тления искры и (или) открытое пламя должны отсутствовать, цвет продуктов термического испарения или термической возгонки должен соответствовать требованиям частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа на ветеринарное лекарственное средство.

2.1.9.29. Определение времени тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья предназначена для определения времени тления лекарственных препаратов в виде лекарственных форм, представляющих собой пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные и твердые лекарственные формы (порошки, таблетки) для ингаляций ветеринарные, применяемые в виде аэрозоля (при термическом испарении) или путем термической возгонки действующего(их) вещества(в) под воздействием высокой температуры в процессе тления вспомогательных веществ.

В качестве вспомогательных веществ в лекарственных препаратах данных лекарственных форм используют основу для термического испарения или термической возгонки, окислители для инициирования реакции окисления (тления), а также пламегасители для предотвращения воспламенения.

Тление - один из видов горения, характеризующийся отсутствием пламени и низкой скоростью протекания окислительно-восстановительного процесса.

Время тления - интервал времени от начала возгорания до окончания процесса тления.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье испытание проводят не менее, чем на трех образцах, отобранных в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.7.1](#). Отбор проб.

Методика. Оценку времени тления пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных, порошков и таблеток для ингаляций ветеринарных необходимо проводить с соблюдением требований пожарной безопасности.

После вскрытия упаковки пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные, порошки и таблетки для ингаляций ветеринарные помещают на поверхность из инертного негорючего материала (керамика, камень или металл).

Процесс тления иницируют при помощи источника высокой температуры, в качестве которого используют пламя (если иное не предусмотрено в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье).

Воздействие источника высокой температуры на лекарственную форму прекращают при начале процесса тления.

Интервал времени от начала и до окончания процесса тления определяют при помощи секундомера.

Пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные, порошки и таблетки для ингаляций ветеринарные соответствуют требованиям, если интервал времени от начала возгорания и до окончания процесса тления соответствует требованиям частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа на ветеринарное лекарственное средство.

2.1.10. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

2.1.10.1. Сыпучесть

Испытание на сыпучесть предназначено для определения способности твердых частиц (например, порошков и гранул) сыпаться в вертикальном направлении при заданных условиях.

ОБОРУДОВАНИЕ

В зависимости от сыпучести испытуемого образца используют воронки с выходным стволом или без него, с разными углами и диаметрами выходных отверстий. При отсутствии выходного ствола воронку используют с насадкой. Типичные воронки показаны на рисунках 2.1.10.1.-1 и 2.1.10.1.-2. Воронка поддерживается в вертикальном положении при помощи специального приспособления. Вся конструкция должна быть защищена от вибрации.

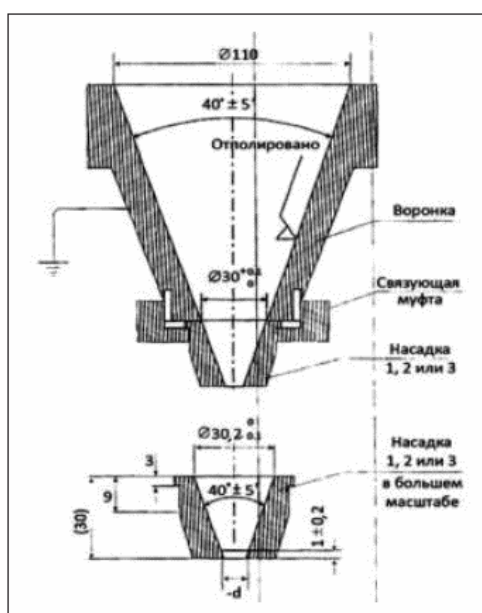


Рисунок 2.1.10.1.-1. - Воронка без выходного ствола и насадка. Насадка изготовлена из нержавеющей кислотоупорной стали (V4A, CrNi). Размеры указаны в миллиметрах

Насадка	Диаметр (d) выходного отверстия (мм)
1	10,00 +/- 0,01
2	15,00 +/- 0,01
3	25,00 +/- 0,01

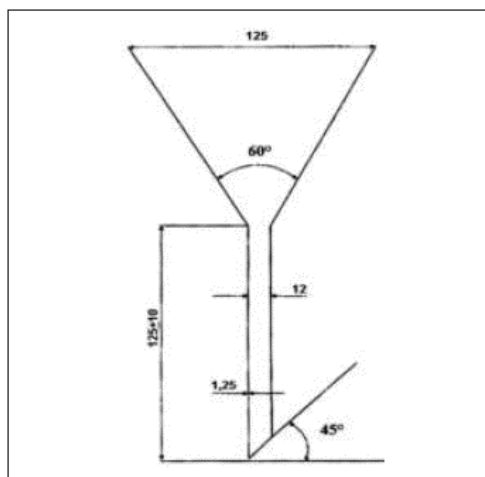


Рисунок 2.1.10.1.-2. - Воронка с выходным стволом. Размеры указаны в миллиметрах

МЕТОДИКА

В сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто соответствующим образом, помещают без уплотнения навеску испытуемого образца, взвешенную с точностью до 0,5%. Количество испытуемого образца зависит от его кажущегося (насыпного) объема и используемого оборудования. Открывают выходное отверстие воронки и определяют время, необходимое для полного высыпания испытуемого образца из воронки. Проводят 3 измерения.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сыпучесть выражают в секундах и десятых долях секунды, по отношению к 100 г испытуемого образца.

Результаты зависят от условий хранения испытуемого образца. Результаты могут быть представлены в виде:

а) среднего значения полученных результатов при условии, что ни один из результатов не отклоняется от среднего значения более чем на 10%;

б) диапазона значений, если отдельные результаты отклоняются от среднего значения более чем на 10%;

в) графика зависимости массы от времени высыпания;

г) времени, необходимого для испытуемого образца, не обладающего сыпучестью в случае неполного высыпания порошка из воронки.

201100002-2022

2.1.10.2. Сыпучесть порошков

Распространенное использование порошков в фармацевтической промышленности привело к возникновению разнообразных методов для характеристики их сыпучести. Предпринимается попытка установить связь с различными критериями сыпучести порошков и производственным процессом. Разработка такого большого количества разнообразных методик испытаний была неизбежна, так как поведение порошков многогранно, что усложняет попытки охарактеризовать их сыпучесть.

Целью данной общей фармакопейной статьи является обзор наиболее часто встречающихся

в фармацевтической практике методов оценки сыпучести порошков.

Любой метод оценки сыпучести порошка должен быть практичным, воспроизводимым и чувствительным, а также обеспечивать получение информативных результатов. Однако ни один простой метод определения сыпучести порошков не способен адекватно и полностью охарактеризовать широкий спектр свойств сыпучести порошка, имеющий определенное значение для фармацевтической промышленности. Подходящей стратегией может быть использование нескольких стандартизированных методов испытаний, характеризующих различные характеристики сыпучести порошка, необходимые разработчику.

В данной общей фармакопейной статье приводятся рекомендации по стандартизации методов испытаний, которые могут быть полезны на стадии фармацевтической разработки.

Наиболее часто для оценки сыпучести порошка используют 4 метода испытаний:

- определение угла естественного откоса;
- определение коэффициента прессуемости или коэффициента Хауснера;
- определение скорости сыпучести через отверстие;
- метод сдвиговой ячейки.

Кроме того, встречаются многочисленные разновидности каждого из этих основных методов. Учитывая большое количество методов испытаний и их разновидностей, при возможности, необходима стандартизация методологии испытаний.

Далее приводится описание наиболее часто используемых методов. Определены важнейшие экспериментальные аспекты и представлены рекомендации, касающиеся стандартизации данных методов.

УГОЛ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТКОСА

Угол естественного откоса используется в различных отраслях науки для описания свойств сыпучести твердых тел. Угол естественного откоса является характеристикой, учитывающей трение частиц между собой, а также сопротивление между частицами при их движении. Результат определения угла естественного откоса во многом зависит от используемого метода. Трудности в проведении испытания возникают из-за расслаивания (сегрегации), уплотнения или разрыхления (аэрации) порошка при формировании конуса. Несмотря на это, метод продолжает использоваться в фармацевтической промышленности, описано множество примеров, демонстрирующих его значение при прогнозировании производственных проблем.

Угол естественного откоса представляет собой постоянную величину трехмерного угла (относительно горизонтальной поверхности), образующегося при насыпании порошка горкой в виде конуса. Величину угла определяют из способов, описанных ниже.

Основные методики определения угла естественного откоса

Большинство применяемых методик определения статистического угла естественного откоса могут быть классифицированы на основе двух важных экспериментальных переменных:

- высота "воронки", через которую проходит порошок, которая может устанавливаться относительно основания или изменяться по мере формирования горки;
- основание, на котором образуется горка, которая может иметь определенный диаметр, или диаметр основания конуса горки из порошка может изменяться по мере формирования

горки.

Разновидности методик определения угла естественного откоса

Представлены описания следующих разновидностей вышеупомянутых методик:

- стекающий угол естественного откоса определяется после "высыпания" из контейнера дополнительного количества порошка, выходящего за пределы основания конуса горки определенного диаметра. Стекающий угол естественного откоса определяют на сформировавшемся конусе порошка с основания определенного диаметра;

- динамический угол естественного откоса определяется путем заполнения цилиндра (с прозрачной плоской крышкой на одном конце) и вращения его с определенной скоростью. Динамический угол естественного откоса - это угол (относительно горизонтальной поверхности), сформированный сыпучим порошком. Внутренний угол кинетического трения определяют путем отделения на плоскости частиц, которые скатываются с верхнего слоя порошка, и частиц, которые вращаются вместе с цилиндром (с шероховатой поверхностью).

Общая шкала сыпучести и угла естественного откоса

Несмотря на то, что существуют некоторые различия в качественном описании сыпучести порошков с использованием угла естественного откоса, в большинстве случаев согласуется с классификацией Карра, приведенной в таблице 2.1.10.2.-1. Имеются примеры смесей с углом в диапазоне от 40° до 50°, которые достаточно широко используются в технологическом процессе. Порошки, с углом естественного откоса более 50°, редко приемлемы для производственных целей.

Таблица 2.1.10.2.-1. - Сыпучесть и соответствующий угол естественного откоса

Характеристика сыпучести	Угол естественного откоса (в градусах)
Отличная	25 - 30
Хорошая	31 - 35
Достаточная (дополнительных действий не требуется)	36 - 40
Удовлетворительная (может застревать)	41 - 45
Плохая (необходимо встряхивание, вибрация)	46 - 55
Очень плохая	56 - 65
Крайне плохая	Более 66

Условия экспериментального определения угла естественного откоса

Угол естественного откоса не является естественным свойством порошка, так как он в значительной степени зависит от методики, используемой для формирования конуса порошка. Следует обратить внимание на следующие важные аспекты:

- вершина конуса порошка может деформироваться под воздействием порошка сверху. Деформацию под воздействием порошка сверху можно минимизировать при осторожном построении порошкового конуса;

- материал основания, на котором строится конус из порошка, влияет на угол естественного откоса. Рекомендуется, чтобы конус из порошка формировался на "одинаковом основании", то есть образование конуса порошка на слое порошка, достигаемый путем использования основания с определенным диаметром, внешние края которого имеют бортик для получения слоя порошка, на котором формируется конус.

Рекомендуемая методика определения угла естественного откоса

Формируют угол естественного откоса на неподвижном основании с бортиком, удерживающим на основании слой порошка. Основание не должно подвергаться вибрации. Высоту воронки подбирают таким образом, чтобы порошок образовывал симметричный конус.

Необходимо принять меры по предупреждению вибрации при движении воронки. Для уменьшения воздействия падающего порошка на формирующуюся вершину конуса, край воронки должен находиться на расстоянии 2 - 4 см от вершины горки порошка. Если симметричный конус порошка не удастся получить или воспроизвести, то этот метод не может быть использован. Измеряют высоту полученного конуса порошка и рассчитывают угол естественного откоса, α , по следующей формуле:

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{ВЫСОТА}}{0,5 \cdot \text{диаметр}}$$

КОЭФФИЦИЕНТ ПРЕССУЕМОСТИ И КОЭФФИЦИЕНТ ХАУСНЕРА

В последние годы определение коэффициента прессуемости и близко связанного с ним коэффициента Хауснера стало простым, быстрым и популярным методом прогнозирования характеристик сыпучести порошков.

Коэффициент прессуемости был предложен в качестве косвенного показателя насыпной плотности, размера и формы, площади поверхности, содержания влаги и когезионной способности вещества, поскольку все эти параметры могут влиять на коэффициент прессуемости. Таким образом, коэффициент прессуемости и коэффициент Хауснера определяют путем измерения насыпного объема порошка и объема порошка после уплотнения.

Основные методики определения коэффициента прессуемости и коэффициента Хауснера

Хотя существует несколько разновидностей методики определения коэффициентов прессуемости и Хауснера, основное испытание заключается в измерении кажущегося (насыпного) объема порошка (V_0) и объема порошка после его уплотнения (V_f) до тех пор, пока в объеме не будет происходить никаких изменений. Коэффициент прессуемости и коэффициент Хауснера рассчитывают по следующим формулам:

$$\text{Коэффициент прессуемости} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0};$$

$$\text{Коэффициент Хауснера} = \frac{V_0}{V_f}.$$

В качестве альтернативы коэффициент прессуемости и коэффициент Хауснера могут быть рассчитаны с использованием измеренных значений насыпной плотности (ρ_{bulk}) и плотности после уплотнения (ρ_{tapped}) следующим образом:

$$\text{Коэффициент прессуемости} = 100 \cdot \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}};$$

$$\text{Коэффициент Хауснера} = \frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}}.$$

Иногда в некоторых разновидностях методики определяют степень уплотнения как отдельный либо дополнительный параметр изменения объема при уплотнении. Для коэффициента прессуемости и коэффициента Хауснера используется общепринятая шкала сыпучести, приведенная в таблице 2.1.10.2.-2.

Таблица 2.1.10.2.-2. - Шкала сыпучести

Коэффициент прессуемости (%)	Характеристика сыпучести	Коэффициент Хауснера
1 - 10	Отличная	1,00 - 1,11
11 - 15	Хорошая	1,12 - 1,18
16 - 20	Достаточная	1,19 - 1,25
21 - 25	Удовлетворительная	1,26 - 1,34
26 - 31	Плохая	1,35 - 1,45
32 - 37	Очень плохая	1,46 - 1,59
Более 38	Крайне плохая	Более 1,60

Условия экспериментального определения коэффициентов прессуемости и Хауснера

Коэффициенты прессуемости и Хауснера не являются присущими естественными свойствами порошка, так как они зависят от используемой методики. В имеющейся литературе указано несколько важных факторов, влияющих на определение кажущегося (насыпного) объема порошка V_0 , объема порошка после уплотнения V_t , насыпной плотности ρ_{bulk} и плотности после уплотнения ρ_{tapped} :

- диаметр используемого цилиндра;

- количество встряхиваний, необходимых для достижения насыпной плотности после уплотнения;

- масса материала, используемого в испытании;

- вращение образца во время его уплотнения.

Рекомендуемая методика определения коэффициентов прессуемости и Хауснера

Используют мерный цилиндр вместимостью 250 мл и массу испытуемого образца в количестве 100 г. Могут использоваться меньшие количества и объемы, но описания всех изменений в методике должны быть описаны вместе с полученными результатами.

Рекомендуется проводить в среднем 3 определения.

СКОРОСТЬ СЫПУЧЕСТИ ПОРОШКОВ ЧЕРЕЗ ОТВЕРСТИЕ

Скорость сыпучести порошка зависит от многих факторов, некоторые из которых обусловлены свойствами его частиц, а некоторые зависят от испытания. Определение скорости сыпучести порошка через отверстие было предложено в качестве улучшенного метода оценки его сыпучести. При использовании данного метода особое значение имеет проведение непрерывного мониторинга сыпучести порошка, так как пульсирующие потоки наблюдаются даже у свободно сыпучих порошков. Изменения скорости потока могут наблюдаться также по мере освобождения контейнера. Были выведены эмпирические уравнения, связывающие скорость потока с диаметром отверстия, размером и плотностью частиц. Однако определение скорости сыпучести порошка через отверстие может использоваться только при испытании свободно сыпучих порошков.

Скорость сыпучести порошков через отверстие обычно определяется отношением массы, вытекающей из контейнеров различного вида (цилиндра, воронки, загрузочной воронки), к времени. Измерение скорости сыпучести порошков может происходить в дискретных приращениях или непрерывно.

Основные методики определения скорости сыпучести порошков

Наиболее распространенные методики для определения скорости сыпучести порошков могут быть классифицированы на основании 3 важных экспериментальных переменных:

- тип контейнера, в который помещен порошок. Обычно используются контейнеры в виде цилиндров, воронок и загрузочных воронок из технологического оборудования;

- размер и форма используемого отверстия. Диаметр и форма отверстия являются критическими факторами при определении скорости сыпучести порошка;

- методика измерения скорости сыпучести порошка. Скорость потока может измеряться непрерывно с использованием электронных весов, оснащенных каким-либо записывающим устройством (ленточный самописец, компьютер) или в дискретных величинах (например, время, необходимое для прохождения через отверстие 100 г порошка с точностью до десятой доли секунды, или количество порошка, проходящего через отверстие в течение 10 с, с точностью до десятой доли грамма).

Разновидности методик определения скорости сыпучести порошков через отверстие

Можно определять массовую либо объемную скорость сыпучести порошков. Определение массовой скорости сыпучести порошков является более легкой методикой, но отрицательно влияет на результаты при испытании материалов с высокой плотностью. В таком случае предпочтительнее использовать определение объемной скорости сыпучести. Иногда для облегчения сыпучести порошка из контейнера используется виброустройство, что, однако, усложняет интерпретацию результатов. Для более точного моделирования условий роторного пресса было предложено использовать устройство с подвижным отверстием. Также определяется минимальный диаметр отверстия, через которое проходит поток порошка.

Общая шкала сыпучести и скорость сыпучести порошков

Так как скорость сыпучести зависит от используемого метода измерения, общая шкала сыпучести при данном методе не применима. Поэтому сравнение опубликованных результатов является затруднительным.

Условия экспериментального определения скорости сыпучести порошков

Скорость сыпучести через отверстие не является естественным его свойством. Она в значительной мере зависит от используемой методики. Известны несколько важных параметров, влияющих на получаемые результаты:

- диаметр и форма отверстия;
- тип материала, из которого сделан контейнер (металл, стекло, полимер);
- диаметр и высота порошкового слоя.

Рекомендуемая методика определения скорости сыпучести порошков через отверстие

Определение скорости сыпучести через отверстие используется для порошков, имеющих некоторую способность к сыпучести порошков. Эта методика не пригодна для когезивных порошков. Если высота порошкового слоя (так называемая "головная часть" порошка) значительно выше, чем диаметр диафрагмы, то степень сыпучести фактически не зависит от высоты слоя.

Целесообразно использовать в качестве контейнера цилиндр, чтобы стенки контейнера практически не влияли на поток порошка. В этом случае скорость потока будет определяться подвижностью порошка по порошку, а не движением порошка по стенке контейнера. Часто скорость вытекания порошка увеличивается, если высота столбика порошка меньше, чем его двойной диаметр. Отверстие должно быть круглым, а цилиндр не должен вибрировать. Основные требования к размерам цилиндра следующие:

- диаметр отверстия должен быть больше диаметра частиц более чем в 6 раз;
- диаметр цилиндра должен быть больше диаметра отверстия более чем в 2 раза.

Использование загрузочной воронки в качестве контейнера может быть уместно для репрезентативной оценки текучести в производственных условиях. Не рекомендуется использовать воронку, особенно с выходным стволом, так как скорость потока будет зависеть не только от размера и высоты выходного ствола, но и от силы трения между порошком и стволом воронки. Можно использовать воронку в виде усеченного конуса, но в этом случае на скорость потока будет влиять коэффициент трения между стенками и порошком, поэтому большое значение имеет материал воронки.

Для обеспечения максимальной подвижности и оптимальной структуры потока ("порошок по порошку") в плоском дне цилиндра делают отверстие с изменяемым диаметром. Измерение скорости сыпучести порошка может быть или дискретным, или непрерывным. Непрерывное измерение скорости сыпучести с использованием электронных весов позволяет более эффективно обнаруживать кратковременные изменения скорости сыпучести порошка.

МЕТОД СДВИГОВОЙ ЯЧЕЙКИ

Для обеспечения фундаментальных основ изучения сыпучести порошков и проектирования загрузочных воронок для разных видов порошков были разработаны специальные приборы и методы сдвига, позволяющие дать более полную и точную характеристику текучести порошков. Методология сдвиговой ячейки широко используется в изучении порошков, используемых в фармацевтической промышленности. Используя эти методы, можно получить множество различных параметров, включая зависимость сыпучести от наличия деформации сдвига, угол внутреннего трения, неограниченное напряжение при сыпучести, прочность при растяжении, а также производные параметры, такие как фактор потока и другие коэффициенты сыпучести.

Благодаря возможности управлять экспериментальными параметрами более точно характеристики сыпучести можно определять как функцию нагрузки уплотнения, времени и других условий внешней среды. Эти методы успешно используются для определения основных параметров загрузочной воронки и смесителей.

Основные методики сдвиговой ячейки

Одним из типов сдвиговой ячейки является цилиндрическая ячейка, которая в горизонтальном разрезе формирует плоскость сдвига между нижним неподвижным основанием и верхней подвижной частью кольца ячейки. После уплотнения слоя порошка в сдвиговой ячейке (при использовании детально описанной методики) определяют силу, необходимую для сдвига слоя порошка движением верхнего кольца. Модели кольцевой сдвиговой ячейки по сравнению с моделью цилиндрической сдвиговой ячейки имеют несколько преимуществ, включая использование меньшего количества материала. Недостатком данной ячейки, обусловленным ее конструкцией, является то, что слой порошка сдвигается неоднородно, так как частицы порошка на внешней части кольца сдвигаются больше, чем частицы внутренней области. Третий тип сдвиговой ячейки (тип пластины) представляет собой тонкий слой порошка между нижней неподвижной шероховатой поверхностью и верхней подвижной шероховатой поверхностью.

Все методики сдвиговой ячейки имеют свои преимущества и недостатки, однако их подробный обзор выходит за рамки данной общей фармакопейной статьи. Существенное преимущество метода сдвиговой ячейки заключается в возможности в большей степени контролировать условия испытания. Однако данный метод является достаточно длительным, требует значительного количества порошка и наличия обученного оператора.

Рекомендации к методу сдвиговой ячейки

Многие существующие конфигурации сдвиговых ячеек и методы испытаний предоставляют большой массив данных и могут очень эффективно использоваться для характеристики сыпучести порошков. Они также полезны при разработке оборудования, такого как загрузочные воронки и смесители. Из-за разнообразия используемого оборудования и экспериментальных процедур никакие определенные рекомендации относительно методологии в общей фармакопейной статье не приводятся. Рекомендуется, чтобы результаты определения характеристик сыпучести порошков, полученные с использованием метода сдвиговых ячеек, включила полное описание оборудования и используемой методики.

201100003-2022

2.1.10.3. Насыпная плотность и плотность после уплотнения

Данное фармацевтико-технологическое испытание применяют в зависимости от конкретных технологических задач.

Испытание позволяет определить при заданных условиях насыпные объемы до и после уплотнения, способность к уплотнению, а также насыпную плотность испытуемого образца (например, порошков и гранул). Насыпная плотность испытуемого образца представляет собой отношение массы неуплотненного образца к его объему, включая объем пустого пространства между частицами. Соответственно, насыпная плотность зависит как от плотности частиц, так и от их пространственного расположения в слое испытуемого образца. Насыпную плотность выражают в граммах на миллилитр (г/мл), в Международной системе единиц - в килограммах на метр кубический ($1 \text{ г/мл} = 10^3 \text{ кг/м}^3$), так как измерение проводят с использованием цилиндров. Допускается использование выражения в граммах на сантиметр кубический (г/см³).

Насыпные свойства испытуемого образца зависят от способа производства, методов обработки и условий хранения. Уплотнение частиц и различные, даже незначительные

воздействия на массу испытуемого образца в процессе испытаний могут приводить к изменению насыпной плотности. В связи с этим, объемную плотность испытуемого образца часто сложно измерить с достаточной воспроизводимостью и при предоставлении результатов необходимо указывать условия ее определения.

Насыпную плотность испытуемого образца определяют либо измерением его объема с известной массой в градуированном цилиндре (метод 1), либо измерением массы испытуемого образца, помещенного в чашку с известным объемом с использованием волюметра (метод 2) или в цилиндрический сосуд (метод 3). Методы 1 и 3 являются предпочтительными.

МЕТОД 1. ИЗМЕРЕНИЕ В ГРАДУИРОВАННОМ ЦИЛИНДРЕ

Методика. Испытуемого образца в количестве, достаточном для проведения испытания, пропускают через сито с размером отверстий не менее 1,0 мм, при необходимости разрушая его агломераты, образовавшиеся при хранении. Данную процедуру проводят с осторожностью во избежание изменения свойств образца. В сухой градуированный цилиндр вместимостью 250 мл с ценой деления 2 мл аккуратно помещают, без уплотнения, испытуемый образец с массой 100 г (m), взвешенный с точностью 0,1%. При необходимости осторожно выравнивают поверхность испытуемого образца без уплотнения и по ближайшему делению отмечают начальный объем (V_0) неуплотненного испытуемого образца.

Насыпную плотность в граммах на миллилитр (г/мл) рассчитывают по формуле:

$$m / V_0,$$

где: m - масса испытуемого образца, в граммах;

V_0 - начальный объем неуплотненного испытуемого образца, в миллилитрах.

Вычисляют среднее значение трех определений, используя три испытуемых образца.

Использование испытуемого образца массой 100 г не допускается, если насыпная плотность слишком низкая или высокая и объем неуплотненного испытуемого образца составляет менее 150 мл или более 250 мл.

В данном случае количество испытуемого образца подбирают таким образом, чтобы объем неуплотненного испытуемого образца составлял от 150 мл до 250 мл (не менее 60% от общего объема цилиндра); массу испытуемого образца указывают в результатах испытания.

Для испытуемых образцов, имеющих объем неуплотненного испытуемого образца от 50 мл до 100 мл, допускается использование мерного цилиндра вместимостью 100 мл с ценой деления 1 мл; объем цилиндра указывают в результатах испытания.

МЕТОД 2. ИЗМЕРЕНИЕ В ВОЛЮМЕТРЕ

Прибор. Прибор (рисунок 2.1.10.3.-1) состоит из воронки для испытуемого образца, снабженной ситом с размером отверстий 1,0 мм, погрузочной воронки, установленной над камерой с четырьмя наклонными стеклянными перегородками, по которым испытуемый образец скользит и направляется по ходу движения. В нижней части камеры находится воронка, направляющая испытуемый образец в чашку для приема образца, установленную непосредственно под ней. Чашка может быть цилиндрической (объем (25,00 +/- 0,05) мл и внутренний диаметр (30,00 +/- 2,00) мм) или квадратной (объем (16,39 +/- 2,00) мл и внутренние размеры (25,400 +/- 0,076) мм).

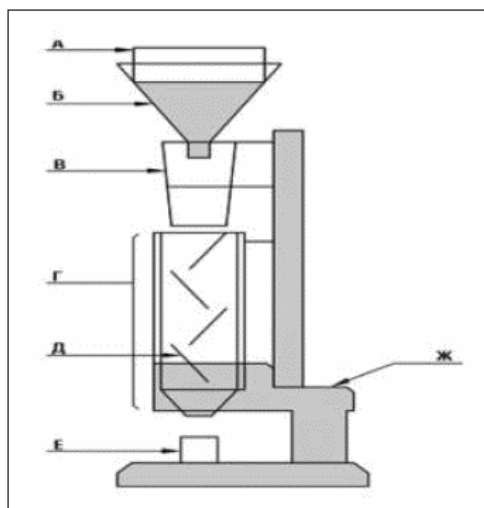


Рисунок 2.1.10.3.-1. - Волюметр. А - Сито с размером отверстий 1,0 мм; Б - воронка для испытуемого образца; В - погрузочная воронка; Г - камера; Д - стеклянные перегородки; Е - чашка для приема испытуемого образца; Ж - подставка

Методика. Испытуемый образец в избытке пропускают через устройство в чашку до ее переполнения, используя не менее 25 см³ образца для квадратной чашки и не менее 35 см³ образца для цилиндрической чашки. Излишек испытуемого образца в чашке осторожно выравнивают без уплотнения, равномерным перемещением шпателя перпендикулярно к ее краям. Со стенок чашки удаляют остатки испытуемого образца и определяют массу (m) образца с точностью 0,1%.

Насыпную плотность в граммах на миллилитр (г/мл) рассчитывают по формуле:

$$m / V_0,$$

где: V₀ - начальный объем неуплотненного испытуемого образца, в миллилитрах;

m - масса испытуемого образца, в граммах.

Вычисляют среднее значение трех определений, используя три разных испытуемых образца.

МЕТОД 3. ИЗМЕРЕНИЕ В ЦИЛИНДРИЧЕСКОМ СОСУДЕ

Прибор. Прибор состоит из цилиндрического сосуда с крышкой вместимостью 100 мл, изготовленного из нержавеющей стали, с размерами, указанными на рисунке 2.1.10.3.-2.

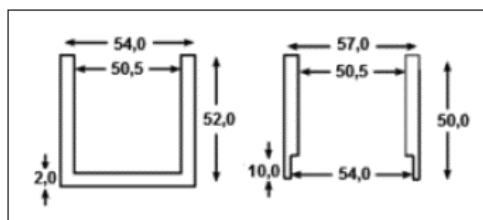


Рисунок 2.1.10.3.-2. - Цилиндрический сосуд (слева) и крышка (справа). Размеры указаны в миллиметрах

Методика. Испытуемый образец в количестве, достаточном для проведения испытания, пропускают через сито с размером отверстий 1,0 мм, при необходимости разрушая его агломераты, образовавшиеся при хранении в мерный сосуд до его переполнения. Поверхность

испытуемого образца осторожно выравнивают, как описано в методе 2. Массу испытуемого образца (m_0) определяют с точностью 0,1%, вычитая из массы цилиндрического сосуда с образцом массу пустого цилиндрического сосуда. Насыпную плотность в граммах на миллилитр (г/мл) рассчитывают по формуле:

$$m_0 / 100,$$

где: m_0 - масса испытуемого образца, в граммах.

Вычисляют среднее значение трех определений, используя три разных испытуемых образца.

ПЛОТНОСТЬ ПОСЛЕ УПЛОТНЕНИЯ

Плотность после уплотнения представляет собой увеличенную насыпную плотность после уплотнения испытуемого образца путем механического уплотнения в градуированном цилиндре или сосуде.

После измерения первоначальной массы или объема испытуемого образца содержимое градуированного цилиндра или сосуда механически уплотняют до получения постоянной массы или объема. Уплотнение испытуемого образца достигается механическим поднятием градуированного цилиндра или сосуда на установленную высоту и его падением, под действием силы тяжести собственной массы, как описано ниже в одном из трех методов. Предпочтительно использовать устройства, которые при уплотнении испытуемого образца вращают градуированный цилиндр или сосуд для минимизации возможного разделения массы во время уплотнения.

МЕТОД 1

Прибор. Прибор (рисунок 2.1.10.3.-3) состоит из следующих частей:

- градуированный цилиндр (емкость 250 мл с ценой деления 2 мл, масса (220 +/- 44) г);
- уплотняющий прибор ((250 +/- 15) встряхиваний в минуту с высотой (3 +/- 0,2) мм, или (300 +/- 15) встряхиваний в минуту с высотой (14 +/- 2) мм).

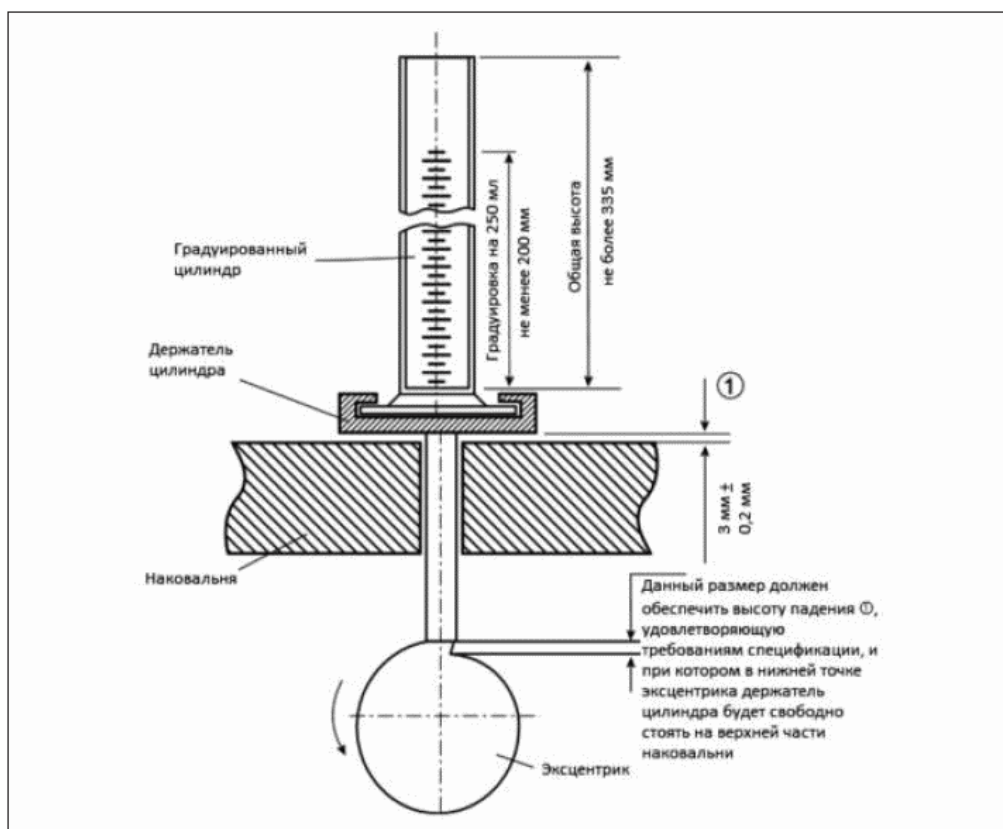


Рисунок 2.1.10.3.-3. - Уплотняющее устройство для испытуемого образца. Размеры указаны в миллиметрах

Подставка для градуированного цилиндра с держателем имеет массу (450 +/- 10) г.

Методика. Определяют объем неплотненного испытуемого образца методом 1 Измерение в градуированном цилиндре. Градуированный цилиндр закрепляют в держателе. С одним и тем же образцом порошка производят 10, 500 и 1250 встряхиваний и измеряют соответствующие объемы V_{10} , V_{500} и V_{1250} . Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет не более 2 мл, то за объем после уплотнения принимают V_{1250} . Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет более 2 мл, испытуемый образец дополнительно встряхивают при количестве встряхиваний, например 1250, до достижения разницы между последовательными измерениями объема не более 2 мл. Для некоторого испытуемого образца допускается методика с меньшим количеством встряхиваний при соответствующей ее валидации. Плотность после уплотнения в граммах на миллилитр рассчитывают по формуле:

$$m / V_f,$$

где: V_f - конечный насыпной объем испытуемого образца после уплотнения, в миллилитрах;

m - масса испытуемого образца, в граммах.

Определения, требуемые для расчета плотности после уплотнения, обычно повторяют. Высоту, с которой производили встряхивание, указывают в результатах испытания.

При отсутствии возможности провести испытание с испытуемым образцом массой 100 г используют меньшее его количество и подходящий градуированный цилиндр вместимостью 100 мл (цена деления 1 мл, масса (130 +/- 16) г), установленный на держателе (масса (240 +/- 12) г). Измененные условия указывают в результатах испытания. С одним и тем же испытуемым образцом производят 10, 500 и 1250 встряхиваний и измеряют соответствующие объемы V_{10} , V_{500} ,

V_{1250} . Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет не более 1 мл, то за объем после уплотнения принимают V_{1250} . Если разница между V_{500} и V_{1250} составляет более 1 мл, испытуемый образец дополнительно встряхивают при количестве встряхиваний, например, 1250, до достижения разницы между последовательными измерениями объема не более 1 мл.

МЕТОД 2

Методика. Испытание проводят методом 1 Измерение в градуированном цилиндре, за исключением того, что уплотняющее устройство обеспечивает падение с установленной высоты (3 +/- 0,2) мм при частоте встряхивания 250 раз в минуту.

МЕТОД 3

Методика. Испытание проводят методом 3 Измерение в цилиндрическом сосуде, используя цилиндрический сосуд с крышкой, показанный на [рисунке 2.1.10.3.-2](#). Сосуд с крышкой встряхивают с частотой 50 - 60 раз в минуту с помощью подходящего прибора для измерения плотности после уплотнения. Производят 200 встряхиваний, снимают крышку и осторожно удаляют избыток исходного образца с поверхности сосуда, как описано в методе 3 Измерение в цилиндрическом сосуде измерения насыпной плотности. Испытание повторяют при 400 встряхиваниях. Испытание повторяют, если разница между двумя измерениями массы, полученными после 200 и 400 встряхиваний составляет более 2%. Испытуемый образец дополнительно встряхивают при количестве встряхиваний 200 до достижения разницы между последовательными измерениями массы менее 2%. Плотность после уплотнения в граммах на миллилитр (г/мл) рассчитывают по формуле:

$$m_f / 100,$$

где: m_f - масса испытуемого образца в цилиндрическом сосуде, в граммах.

Вычисляют среднее значение трех определений, используя три разных испытуемых образца. Условия испытаний, включая высоту, указывают в результатах.

ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕССУЕМОСТИ

Взаимодействия между частицами влияют как на насыпную плотность, так и на сыпучесть испытуемого образца. Сравнение насыпной плотности до и после уплотнения позволяет оценить характер взаимодействия между различными частицами в слое испытуемого образца. Данные значения используют в качестве показателей сыпучести испытуемого образца: коэффициента прессуемости и коэффициента Хауснера.

Коэффициент прессуемости и коэффициент Хауснера показывают способность массы испытуемого образца к уплотнению и позволяют оценить относительную значимость взаимодействия между ее частицами. Для свободно сыпучих испытуемых образцов такие взаимодействия менее значимы, поэтому показатели их насыпной плотности и плотности после уплотнения будут близкие по значению. Для слабо сыпучих испытуемых образцов взаимодействие между частицами значительное, поэтому разница значений насыпной плотности и плотности после уплотнения будет высокой. Данные различия отражаются коэффициентом прессуемости и коэффициентом Хауснера.

Коэффициент прессуемости рассчитывают по формуле:

$$\frac{100(V_0 - V_f)}{V_0},$$

где: V_0 - начальный объем неуплотненного испытуемого образца, в миллилитрах;

V_f - конечный насыпной объем испытуемого образца после уплотнения, в миллилитрах.

Коэффициент Хауснера рассчитывают по формуле:

$$\frac{V_0}{V_f}.$$

В зависимости от природы вещества коэффициент прессуемости может определяться с помощью V_{10} вместо V_0 . При использовании V_{10} , это должно быть указано в результатах.

201100004-2022

2.1.10.4. Плотность твердых веществ

Плотность твердых веществ определяется средней массой единицы объема и, как правило, выражается в граммах на сантиметр кубический (г/см^3).

В отличие от газов и жидкостей, плотность которых определяются только температурой и давлением, плотность твердых веществ зависит также от их структуры и поэтому изменяется в зависимости от структуры кристалла и степени кристалличности.

В том случае, когда твердые частицы являются аморфными или частично аморфными, их плотность зависит от способа получения, обработки и хранения.

Поэтому, в отличие от жидкостей, плотности двух химически эквивалентных твердых веществ могут быть различными, что отражает соответствующее различие в структуре твердого состояния. Плотность составных частиц является важной физической характеристикой лекарственных средств в форме порошка.

Плотность твердой частицы может принимать различные значения в зависимости от метода, используемого для измерения ее объема. Следует различать 3 уровня выражения плотности:

- истинная плотность, включающая только твердую фракцию материала; в случае кристаллических веществ истинную плотность также называют кристаллической плотностью;

- плотность частиц, включающая также объем пор внутри твердых частиц;

- насыпная плотность, включающая, кроме того, объемы пустот между частицами, образованных в слое порошка; объемную плотность называют также кажущейся плотностью или насыпной массой.

ИСТИННАЯ ПЛОТНОСТЬ

Истинная плотность вещества представляет собой отношение массы к объему элементарной ячейки кристалла за исключением объема пор, которые не являются неотъемлемой частью кристаллической решетки вещества. Истинная плотность является свойством, присущим индивидуальной кристаллической структуре вещества, и поэтому ее величина не должна зависеть от способа определения. Истинная плотность определяется расчетным путем.

Истинную плотность рассчитывают на основании кристаллографических данных (размер и состав элементарной ячейки кристалла), например, из данных дифракции рентгеновского излучения на монокристалле, или путем уточнения кристаллической структуры на основании данных дифракции рентгеновского излучения на порошке.

ПЛОТНОСТЬ ЧАСТИЦ

Плотность частиц вещества учитывает как истинную плотность, так и пористость самой частицы вещества (закрытые и (или) недоступные в условиях эксперимента открытые поры). Таким образом, плотность частиц зависит от величины установленного объема, который, в свою очередь, зависит от метода измерения. Плотность частицы вещества может быть установлена одним из двух следующих методов.

Пикнометрическая плотность определяется путем измерения объема, занимаемого известной массой порошкообразного вещества, который эквивалентен объему газа, вытесненного веществом, определяемому с помощью газового пикнометра. Объем вещества, установленный таким методом, исключает объем, занимаемый открытыми порами, но включает объем закрытых или недоступных для газа пор. Благодаря высокому коэффициенту диффузии гелия, который является наиболее предпочтительным для определения газом, большинство открытых пор доступны газу. Поэтому газовая пикнометрическая плотность тонко измельченного порошка, в общем, незначительно отличается от значения истинной плотности. Следовательно, пикнометрическая плотность является наилучшей оценкой истинной плотности аморфного или частично кристаллического образца и поэтому широко применяется для образцов лекарственных средств в форме порошков.

Плотность, устанавливаемая с помощью ртутного порозиметра, также называемая гранулярной плотностью. Объем, определяемый данным методом, включает объем, занимаемый закрытыми порами или порами, недоступными для ртути, но включает объем только тех открытых пор, которые меньше некоторого предельного значения. Предельное значение размера пор или минимальный диаметр доступности зависит от максимального давления, под которым подается ртуть во время измерения; при обычных условиях измерения ртуть не проникает в мельчайшие поры, доступные для гелия. Для одного образца могут быть получены различные значения гранулярной плотности при каждом используемом интрузионном давлении ртути, которые соответствуют различным значениям предельного размера пор при данном давлении.

НАСЫПНАЯ ПЛОТНОСТЬ И ПЛОТНОСТЬ ПОСЛЕ УПЛОТНЕНИЯ

Насыпная плотность порошка учитывает вклад свободного объема между частицами порошка. Поэтому насыпная плотность зависит как от плотности частиц порошка, так и от их пространственного расположения в слое порошка.

Насыпную плотность порошка зачастую довольно сложно измерить с надлежащей воспроизводимостью, так как мельчайшие нарушения в слое могут приводить к новому значению плотности. Таким образом, важно со значением насыпной плотности указать, каким образом оно было определено.

Насыпную плотность и плотность после уплотнения определяют как указано в общей фармакопейной [статье 2.1.10.3](#). Насыпная плотность и плотность после уплотнения.

201100005-2022

2.1.10.5. Определение кристалличности твердых веществ методом рентгеновской порошковой дифрактометрии

Каждая кристаллическая фаза образца дает характерную картину рентгеновской дифракции. Рентгеновские дифрактограммы получают для беспорядочно ориентированных кристаллических порошков, состоящих из кристаллитов или фрагментов кристалла конечных размеров. Полученная дифрактограмма порошка включает три типа информации:

- угловое положение дифракционных линий (зависящее от геометрии и размера элементарной ячейки);
- интенсивность дифракционных линий (зависящая, главным образом, от типа атомов и их взаимного расположения, ориентации кристаллитов в образце);
- профили дифракционных линий (зависящие от разрешающей способности инструментальной техники, размеров кристаллитов, деформации и толщины образца).

Экспериментально полученные угловые положения и интенсивности линии используют как для качественного фазового анализа (например, идентификация кристаллических фаз), так и количественного фазового анализа кристаллических материалов. Проводят также оценку аморфных и кристаллических фракций в образец.

Метод рентгеновской порошковой дифракции (РПД) находит применение и в других областях, например, для исследования кристаллических фармацевтических субстанций: установление и уточнение кристаллической структуры, определение кристаллографической чистоты кристаллических фаз и характеристик кристаллографического материала и т.д. Применение метода РПД в указанной области не описано в данной общей фармацевтической статье.

Преимуществом метода РПД в сравнении с другими методами анализа является его способность не разрушать природу материала (пробоподготовка обычно ограничивается лишь измельчением для получения беспорядочно ориентированного образца). Исследования с помощью данного метода также проводят в условиях *in situ*, не зависящих от окружающей среды, например, при низких или высоких температурах и влажности.

ПРИНЦИП

Рентгеновская дифракция является результатом взаимодействия рентгеновских лучей с электронными оболочками атомов. В результате рассеяния рентгеновских лучей возникает интерференция, зависящая от расположения атомов. Интерференция влияет на строение вещества, если разность между двумя отраженными рентгеновскими лучами составляет целое число длин волн. Данное избирательное условие описывается уравнением (законом) Брэгга (см. рисунок 2.1.10.5.-1):

$$2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = n\lambda .$$

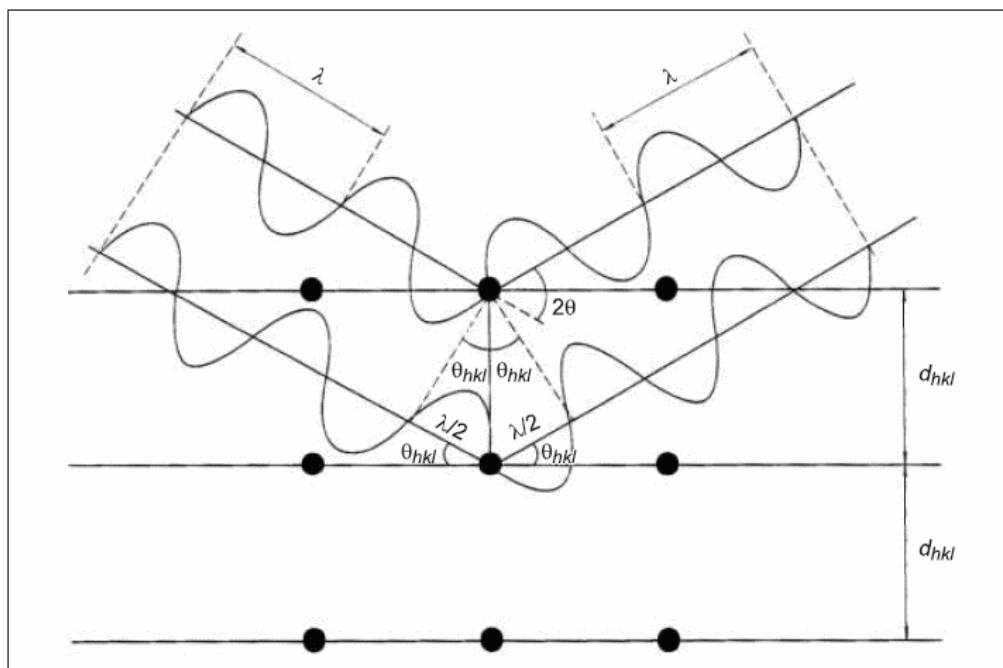


Рисунок 2.1.10.5.-1. - Дифракция рентгеновских лучей в кристалле по закону Брегга

Длина волны X-рентгеновских лучей имеет тот же порядок значений, что и расстояние между последовательными плоскостями кристаллической решетки d_{hkl} (межплоскостное расстояние d). Величина θ_{hkl} - угол между падающим лучом и семейством плоскостей решетки, $\sin \theta_{hkl}$ обратно пропорционален межплоскостному расстоянию d .

Направление и межплоскостное расстояние по отношению к осям элементарной ячейки определяются индексами Миллера $\{hkl\}$. Индексы представляют собой наименьшее целое число отрезков, на которые плоскость делит оси элементарной ячейки. Постоянная решетки определяется отрезками a , b , c и углами между ними α , β и γ .

Межплоскостное расстояние для набора параллельных плоскостей hkl обозначают d_{hkl} . Каждое такое семейство плоскостей показывает более высокий порядок дифракции, если величины d для соответствующих семейств плоскостей nh , nk , nl уменьшаются на фактор $1/n$ (n - целое число: 2, 3, 4 и т.д.).

Каждый набор плоскостей имеет соответствующий угол отражения Брегга θ_{hkl} (при определенной длине волны λ).

Образец порошка считают поликристаллическим, если для любого угла θ_{hkl} в ориентации имеются кристаллиты, вызывающие дифракцию согласно закону Брегга. Идеальный порошок для дифракционных испытаний содержит большое количество небольших беспорядочно ориентированных сферических кристаллитов (коррегентно дифрагирующие кристаллические домены). При достаточном их количестве всегда имеется такое число ориентированных кристаллитов, которое позволяет получать воспроизводимые дифрактограммы.

Для заданной длины волны рентгеновского излучения положения пиков отражения (линии, отражения или отражения Брегга) являются характеристическими для кристаллической решетки (межплоскостное расстояние d); их теоретические интенсивности зависят от состава кристаллографической элементарной ячейки (природы и положения атомов), а профили линий - от совершенства и размеров кристаллической решетки. При данных условиях дифракционный пик имеет конечную интенсивность, зависящую от взаимного расположения атомов, типа атомов,

теплового движения и дефектов структуры, а также от инструментальных характеристик. Интенсивность зависит от многих факторов, например, от структуры, температуры, кристалличности, поляризации, мультиплетности и фактора Лорентца.

Основными характеристиками профилей дифракционных линий являются положение 2θ , высота пика, площадь и форма пика (характеризуется, например, шириной пика или асимметрией, аналитической функцией, эмпирической репрезентативностью). Примеры порошковых рентгенограмм, полученных для пяти различных твердых фаз вещества, показаны на рисунке 2.1.10.5.-2.

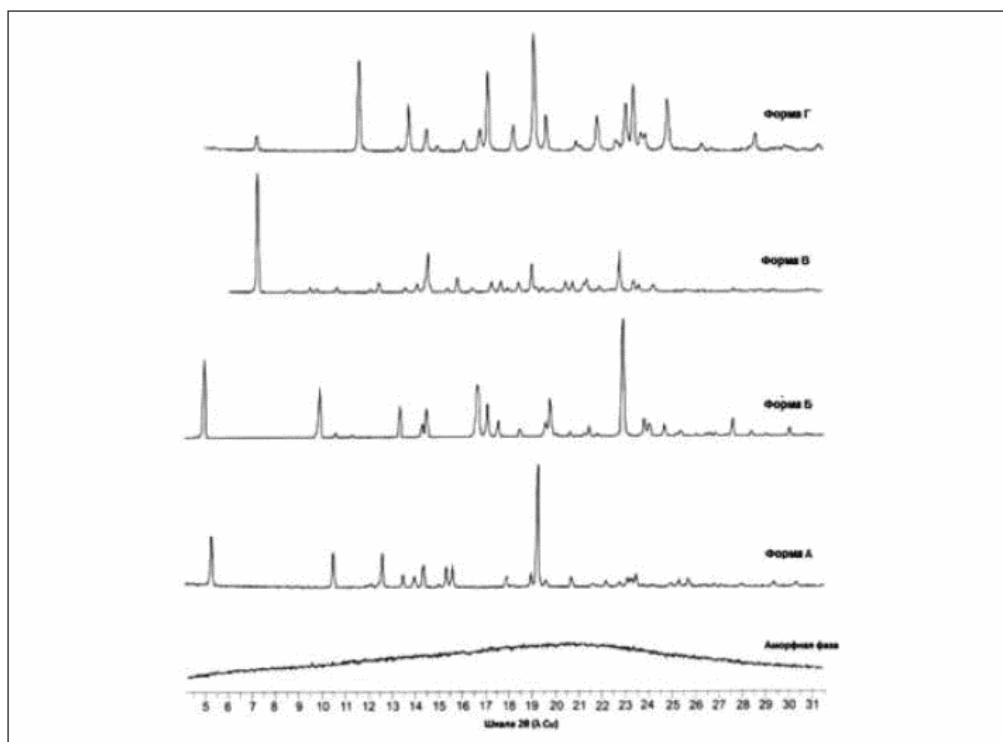


Рисунок 2.1.10.5.-2. - Порошковые дифрактограммы пяти различных твердых фаз вещества (интенсивности нормализованы)

В дополнение рентгеновская дифракция в эксперименте дает более или менее однородный фон, на который и происходит наложение дифракционных пиков. Помимо подготовки образца на создание фона оказывают воздействие другие факторы, например, помехи от держателя образца, диффузное рассеяние от воздуха и оборудования, инструментальные параметры (шум детектора, общее излучение рентгеновской трубки и т.д.). Отношение пика к фону увеличивают путем понижения фона и увеличения продолжительности времени экспозиции.

АППАРАТУРА

Настройка оборудования. Опыты по измерению рентгеновской дифрактометрии обычно проводят с помощью порошковых дифрактометров или порошковых камер.

Порошковый дифрактометр, как правило, состоит из пяти основных частей:

- источника рентгеновского излучения;
- оптической системы падающего пучка излучения, осуществляющей его монохроматизацию, фильтрацию, коллимацию и/или фокусировку;
- гониометра;

- оптической системы дифрагированного пучка излучения, обеспечивающей его монохроматизацию, фильтрацию, коллимацию и фокусировку или распараллеливание луча;
- детектора.

Для дифрактометрии необходимы также системы сбора и обработки данных, обычно входящие в комплект оборудования.

В зависимости от цели анализа (идентификация фаз, количественный фазовый анализ, определение параметров решетки и т.д.) требуются различные инструментальные конфигурации РПД и режимы выполнения эксперимента. Простейшими приборами, используемыми для исследования порошковых образцов, являются порошковые камеры. Замена фотопленок, ранее использовавшихся в качестве способа регистрации в фотонных детекторах, привела к разработке дифрактометров, в которых геометрическая конструкция рентгенооптической системы основана не на фокусировании, а парафокусировании, например, устройство Брэгга - Brentано. В настоящее время наибольшее распространение получила конфигурация парафокусирования Брэгга - Brentано, краткое описание которой приведено ниже.

Конструкция позволяет обеспечить горизонтальную или вертикальную $\theta/2\theta$ -геометрию или вертикальную θ/θ -геометрию. В обоих случаях падающий пучок рентгеновского излучения образует с плоскостью образца угол θ , а с направлением дифрагированного пучка - угол 2θ . Рентгенооптическая схема представлена на рисунке 2.1.10.5.-3.

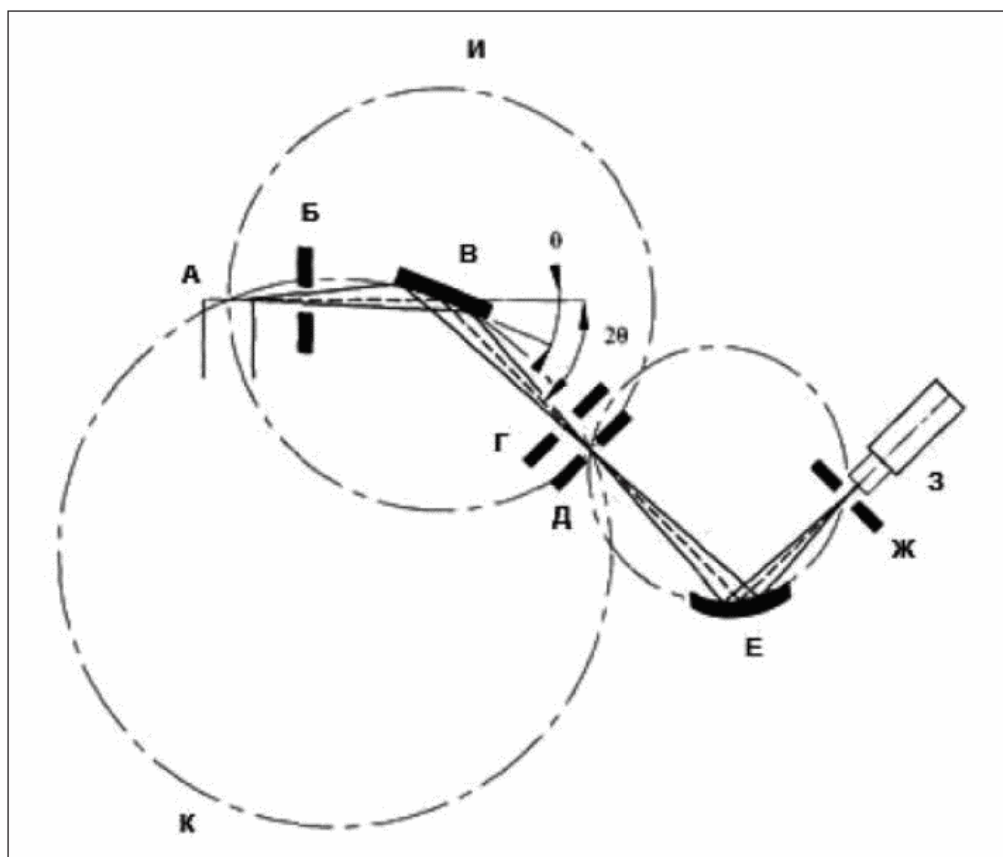


Рисунок 2.1.10.5.-3. - Геометрия парафокусирования Брэгга-Брентано. А - рентгеновская трубка; Б - щель, ограничивающая расхождение; В - образец; Г - антидиффузная щель; Д - приемная щель; Е - монохроматор; Ж - детектор приемной щели; З - детектор; И - круг дифрактометра; К - фокусный круг

Расходящийся пучок лучей из рентгеновской трубки (первичный пучок), проходя через

плоскопараллельный коллиматор и щель, ограничивающую их расхождение, облучает плоскую поверхность образца. Лучи, преломленные на угол 2θ ориентированными кристаллитами образца, фокусируются на приемной щели. Другой набор деталей, состоящий из плоскопараллельного коллиматора и рассеивающей щели, располагают впереди или позади приемной щели. Фокус трубки и приемная щель находятся на равных расстояниях от оси гониометра. Кванты рентгеновского излучения подсчитываются радиационным детектором, обычно сцинтилляционным счетчиком, газовым пропорциональным счетчиком или позиционно-чувствительным к твердофазным детекторам (например, томографическая пластинка или ССД детектор). Приемная щель и детектор, соединенные друг с другом, двигаются по касательной к фокусному кругу. При $\theta/2\theta$ -сканировании гониометр вращает образец вокруг одной и той же оси, что и у детектора, но с меньшей в два раза скоростью ($\theta/2$ перемещение). При этом поверхность образца располагается по касательной к фокусному кругу. Плоскопараллельный коллиматор ограничивает осевое расхождение пучка и, следовательно, частично контролирует форму профиля дифрагированной линии.

Дифрактометр также используют в режиме трансмиссии. Достоинством данной технологии является уменьшение эффектов, обусловленных преимущественной ориентацией кристаллитов. Для небольших количеств образца также используют капилляр толщиной (0,5 - 2) мм.

Рентгеновское излучение. В лаборатории рентгеновские лучи получают при бомбардировке металлического анода электронами, испускаемыми при термоионном эффекте и ускоряемыми в сильном электрическом поле (с использованием высоковольтного генератора). Большая часть кинетической энергии электронов преобразуется в теплоту, которая ограничивает мощность трубки и требует эффективного охлаждения анода. С помощью вращающихся анодов и рентгеновской оптической системы достигают 20 - 30-кратного увеличения интенсивности излучения. Кроме того, рентгеновские фотоны получают на крупных установках (синхротронах).

Спектр, испускаемый рентгеновской трубкой при достаточном ее напряжении, состоит из непрерывного фона полихроматического излучения и дополнительного характеристического излучения, зависящего от типа анода. В опытах с рентгеновской дифракцией используют лишь характеристическое излучение. Главными источниками излучения для рентгеновской дифракции являются вакуумные трубки с анодами, изготовленными из меди, молибдена, железа, кобальта или хрома; медные, молибденовые или кобальтовые аноды, в основном, используют для органических веществ (кобальтовые аноды предпочтительны для отделения четких рентгеновских линий). Выбор излучения зависит от абсорбционных характеристик образца и возможной флуоресценции присутствующих в нем атомов. Длины волн, используемые в порошковой дифракции, обычно соответствуют K_{α} -излучению анода. Для устранения других компонентов спектра пучок рентгеновского излучения должен быть монохроматическим. Монохроматичность излучения частично достигается благодаря применению K_{β} -фильтров, то есть металлических фильтров с областью абсорбции между K_{α} и K_{β} длинами волн, излучаемых трубкой.

Обычно K_{β} -фильтры помещают между рентгеновской трубкой и образцом. Другим, более распространенным способом получения монохроматического рентгеновского излучения является применение большого монохроматического кристалла (монохроматор). Кристалл, располагаясь впереди или позади образца, преломляет характеристические пики рентгеновского излучения (K_{α} и K_{β}) под различными углами, обеспечивая вход лишь одного из них в детектор. Возможно также разделение $K_{\alpha 1}$ и $K_{\alpha 2}$ -излучения с помощью специализированных монохроматоров. Однако получение монохроматического излучения с помощью фильтра или монохроматора сопровождается потерей его интенсивности. Альтернативным способом разделения K_{α} и K_{β} -излучений является применение изогнутых рентгеновских зеркал,

позволяющих осуществлять одновременную монохроматизацию, фокусирование или параллелизацию рентгеновского излучения.

РАДИАЦИОННАЯ ЗАЩИТА. Облучение любой части человеческого тела рентгеновскими лучами опасно для здоровья. В связи с этим при использовании рентгеновского оборудования необходимо применение соответствующих мер предосторожности для защиты оператора и окружающих. Рекомендуемые меры радиационной защиты на практике, а также предельные значения уровня рентгеновского облучения должны быть установлены национальным законодательством каждой страны. При отсутствии официальных правил или рекомендаций в стране необходимо выполнение последних рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите.

ПОДГОТОВКА И УСТАНОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦА

Подготовка образца порошкообразного вещества и его установление в держатель представляют собой критические этапы во многих аналитических методах, в частности, в методе РПД, ввиду существенного влияния на качество результатов. Аналогично, изменения могут иметь место в процессе получения данных при испытании неуравновешенных образцов (температура, влажность).

Основные источники ошибок, обусловленные указанными факторами, приводятся ниже для средств измерений, используемых в парафокусной геометрии Брэгга - Brentano.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

Морфология большинства кристаллических частиц образца проявляет некоторую степень преимущественной ориентации при его установлении в держателе. Наглядным примером являются игольчатые или пластинчатые кристаллы, в которых уменьшение размеров приводит к более мелким иглам или пластинкам. Преимущественная ориентация в образце влияет на интенсивность отражений, усиливая или уменьшая ее в сравнении с интенсивностью отражения от полностью неупорядоченного образца. Для достижения неупорядоченности (и, следовательно, минимизации преимущественной ориентации) возможно использование нескольких способов, наилучшим и простейшим из которых является последующее уменьшение размеров частиц. Оптимальное число кристаллитов зависит от геометрии дифрактометра, его разрешающей способности и ослабления пучка рентгеновского излучения. При идентификации фаз удовлетворительные результаты в ряде случаев достигаются при размере частиц более 50 мкм. Однако чрезмерное измельчение (примерно менее 0,5 мкм) может привести к расширению спектральной линии и к таким значительным изменениям в образце, как:

- загрязнение образца частицами от измельчающих инструментов (ступка, пестик, шарики и т.д.);
- уменьшение степени кристалличности;
- твердофазный переход в другую полиморфную модификацию;
- химическое разложение;
- образование внутреннего напряжения;
- твердофазные реакции.

В связи с изложенным выше целесообразно сравнение дифрактограмм исходных образцов и полученных из них измельченных образцов. При сходстве порошковых дифрактограмм в обоих случаях измельчение не требуется.

При содержании в образце более чем одной фазы и применении процедуры просеивания возможно изменение состава образца.

УСТАНОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦА

Влияние смещения образца. Смещение поверхности образца на расстояние D относительно оси вращения дифрактометра приводит к неизбежным систематическим ошибкам, в результате которых происходит смещение $D \cos \theta$ в 2θ положениях (обычно порядка $0,01^\circ$ в 2θ при малых углах с $\cos \theta \approx 1$ при $D = 15$ мкм) и асимметричное расширение профиля в направлении меньших величин 2θ .

Смещение установленного нулевого значения гониометра является результатом постоянного смещения 2θ -линии во все наблюдаемые положения, то есть в данном случае происходит преобразование полной дифрактограммы путем перевода Z° в 2θ .

Использование подходящего внутреннего стандарта позволяет обнаружить и скорректировать наблюдаемый эффект наряду с эффектом, возникающим вследствие прозрачности образца. Указанное явление представляет собой основной источник ошибок в результатах, полученных на тщательно настроенных дифрактометрах.

Влияние толщины и прозрачности образца. При использовании в режиме отражения метод РПД предпочтительно применяют для образцов "бесконечной толщины". Для минимизации эффектов прозрачности целесообразно использование недифрагирующих подложек (держатель с нулевым фоном), например, пластинки монокристаллического кремния, вырезанных параллельно плоскостям решетки 510.

Преимуществом работы в режиме отражения является существенное уменьшение ошибок, связанных с высотой пробы и прозрачностью образца.

При испытании тонкого образца с низким затуханием точное измерение положений линии выполняют путем фокусирования конфигурации дифрактометра в геометрию трансмиссии или отражения. Точное измерение положений линии на образцах с низким затуханием предпочтительно проводят с использованием дифрактометров, имеющих оптические системы параллельного пучка, что позволяет снизить эффект, связанный с толщиной образца.

Использование подходящего внутреннего стандарта позволяет обнаружить и скорректировать наблюдаемый эффект наряду с эффектом, обусловленным смещением образца.

НАСТРОЙКА ДИФРАКТОМЕТРА

Гониометры и оптические системы для первичного и дифрагированного пучков рентгеновского излучения содержат механические части, требующие настройки. Точность настройки непосредственно влияет на качество результатов исследований методом РПД. В связи с этим составляющие дифрактометра (оптические, механические системы и т.д.) должны быть тщательно отрегулированы до минимального уровня систематических ошибок. При настройке дифрактометра установление максимальной интенсивности и максимального разрешения представляет собой противодействующие по характеру процедуры, что требует поиска их оптимального соотношения при настройке прибора. Существование большого числа различных конфигураций оборудования требует в каждом случае специфичных процедур регулировки.

Общая проверка пригодности дифрактометра должна проводиться периодически с использованием подходящих сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов. В зависимости от типа анализа также допускается применение других всесторонне охарактеризованных стандартных образцов, однако предпочтительнее использование

сертифицированных (аттестованных) стандартных образцов.

КАЧЕСТВЕННЫЙ ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФАЗ)

Идентификация фазового состава неизвестного образца методом РПД основана на сравнении порошковых рентгенограмм его пробы с экспериментально полученной или рассчитанной рентгенограммой стандартного образца, которое проводят визуально или с помощью компьютера. Стандартные рентгенограммы высокого качества получают на однофазных образцах с полным набором установленных характеристик. Подобный подход позволяет в большинстве случаев проводить идентификацию кристаллического вещества по углам дифракции 2θ или межплоскостным расстояниям d и его относительным интенсивностям. Компьютерное сравнение дифрактограмм неизвестного образца со стандартными данными проводят либо в более или менее расширенном 2θ -диапазоне полной дифрактограммы, либо с привлечением набора сокращенных данных, полученных из нее. Например, перечень значений межплоскостных расстояний d и нормализованных интенсивностей $I_{\text{норм}}$ (d , $I_{\text{норм}}$ - перечни), полученных из рентгенограмм, являются кристаллографической характеристикой материала типа "отпечатков пальцев", которые сравнивают с d , $I_{\text{норм}}$ - перечнем однофазных образцов, имеющихся в базе данных.

Используя CuK_α -излучение дифрактограмму для большинства органических кристаллов получают в 2θ -диапазоне от 0° до 40° . Если совпадение 2θ -дифракционных углов испытуемого и стандартного образцов одной и той же кристаллической формы происходит в пределах $0,2^\circ$, то соответствующие им интенсивности подвержены значительному варьированию вследствие эффекта преимущественной ориентации. Благодаря своей структуре для образцов другого типа (например, неорганические соли) необходимо расширение 2θ - диапазона сканирования до углов более 40° . В общем случае достаточно сканирование десяти наиболее сильных отражений, идентифицированных по базе данных РПД для однофазных образцов.

Трудность или даже невозможность идентифицирования фаз связана со следующими случаями:

- испытание некристаллических или аморфных веществ;
- низкое содержание по массе фракций компонентов в аналитической пробе (обычно менее 10%, м/м);
- наличие эффекта преимущественной ориентации;
- отсутствие фазы в базе данных;
- образование твердых растворов;
- присутствие неупорядоченных структур, искажающих элементарную ячейку;
- содержание большого числа фаз в образце;
- наличие деформации решетки;
- структурное сходство различных фаз.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ

В случае использования в качестве испытуемого образца смесь двух или более известных фаз, из которых лишь одна является аморфной, возможно установление во многих случаях содержания в процентах (по объему или по массе) каждой кристаллической и аморфной фаз.

Количественный фазовый анализ проводят по интегральным интенсивностям, высотам пиков некоторых отдельных дифракционных линий или полной рентгенограмме.

Если кристаллическая структура всех компонентов известна, то проводят количественный анализ методом Ритвелда с высокой точностью. Если кристаллическая структура компонента не известна, то используют метод Паули или метод наименьших квадратов.

Полученные значения интегральных интенсивностей, высот пиков или полных дифрактограмм сравнивают с соответствующими величинами для стандартного образца, представляющим собой одну фазу или смесь известных фаз. Сложности, возникающие при проведении количественного анализа, связаны с подготовкой образца (правильность и воспроизводимость результатов требуют исключительной однородности всех фаз и соответствующего распределения фракций по размеру в каждой фазе) и матричными эффектами. В отдельных случаях количество кристаллических фаз менее 10% может быть определено на твердых матрицах.

ПОЛИМОРФНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для образца, состоящего из двух полиморфных фаз а и b, количество фракция F_a фазы а рассчитывают по формуле:

$$F_a = \frac{1}{1 + K(I_b / I_a)}.$$

Фракцию определяют путем измерения отношения интенсивностей между двумя фазами при известных значениях константы К. Константа К представляет собой отношение абсолютных интенсивностей излучения двух чистых полиморфных фаз I_{oa}/I_{ob} , значение которой определяют, используя стандартные образцы.

МЕТОДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТА

Количественный фазовый анализ проводят в большинстве случаев одним из следующих методов:

- метод внешнего стандарта;
- метод внутреннего стандарта;
- метод добавок (метод стандартных добавок).

Наиболее распространенным является метод внешнего стандарта, который основан на сравнении дифрактограмм или интенсивностей соответствующих линий испытуемого и стандартного образцов, или на сравнении с теоретическими интенсивностями структурной модели при условии ее полной изученности.

Для ограничения ошибок, обусловленных матричными эффектами, в качестве внутреннего стандартного образца используют смесь с размером кристаллитов и коэффициентом абсорбции рентгеновского излучения, сравнимыми для ее компонентов, а также с дифрактограммой, которая не накладывается на дифрактограмму анализируемого образца. Известное количество стандартного образца добавляют к анализируемому образцу и в каждую стандартную смесь. При этих условиях зависимость интенсивности излучения от концентрации фазы имеет линейный характер. Метод внутреннего стандарта требует точного измерения интенсивности рентгеновского излучения.

В методе добавок (или методе стандартных добавок) некоторое количество чистой фазы а

добавляют в смесь, содержащую неизвестную концентрацию этой фазы. Добавление проводят многократно для построения графика зависимости интенсивности от концентрации фазы, по которому в отрицательной области определяют отрезок x , представляющий собой концентрацию фазы a в испытуемом образце.

ОЦЕНКА АМОРФНОСТИ И КРИСТАЛЛИЧНОСТИ ФРАКЦИЙ

Оценку содержания кристаллической и аморфной фаз в смеси проводят несколькими методами, выбор которых определяется природой образца:

- если образец состоит из кристаллических фракций и аморфной фракции различного химического состава, количество индивидуальной кристаллической фазы оценивают с помощью подходящих стандартных образцов, как описано выше; аморфную фракцию затем определяют вычитанием;

- если образец состоит из одной аморфной и одной кристаллической фракции одинакового элементного состава в виде однофазной или двухфазной смеси, количество кристаллической фазы (степень кристалличности) вычисляют путем измерения площадей пиков в трех областях дифрактограммы:

A - общая площадь пиков, возникающих при дифракции от кристаллической фазы образца;

B - общая площадь под областью A;

C - площадь фона, возникающая за счет воздушного рассеивания, флуоресценции, оборудования, т.д.

Приблизительное значение степени кристалличности вычисляют по следующей формуле:

$$\text{Степень кристалличности (\%)} = 100 \cdot A / (A + B - C)$$

Описанный метод не дает абсолютных значений степени кристалличности и используется, в основном, для целей сравнения.

Возможно также применение более сложных методов, например, метода Руланда.

СТРУКТУРА МОНОКРИСТАЛЛА

Обычно установление структуры проводят по данным РПД, полученным при использовании монокристаллов. Тем не менее, структурный анализ органических кристаллов представляет собой сложную задачу ввиду относительно больших значений параметров решетки, низкой симметрии и незначительных рассеивающих способностей.

Для любой кристаллической формы вещества знание кристаллической структуры позволяет проводить расчеты по соответствующим рентгенограммам РПД, используя для идентификации фаз рентгенограммы стандартных образцов, свободных от преимущественной ориентации.

201100006-2022

2.1.10.6. Определение кристалличности твердых веществ методами микрокалориметрии и калориметрии растворения

В рамках данной общей фармакопейной статьи в качестве твердых веществ рассматриваются кристаллические вещества, частично кристаллические вещества и аморфные вещества.

Полностью упорядоченная кристаллическая решетка, в которой каждая молекула занимает предположительно известное положение, является идеальной, но редко встречающейся, если вообще когда-либо бывает возможной. Другим крайним состоянием является аморфное, где твердое вещество содержит максимально возможную плотность дефектов (дефектов различных порядков), что обуславливает полную потерю дальнего порядка и присутствие только ближнего, представленного ближайшими соседними частицами. Реальные кристаллы находятся в рядах твердых веществ, между кристаллическим и аморфным веществами. Кристаллическостью называется состояние кристалла, находящегося между кристаллическим и аморфным состоянием.

Все реальные кристаллы, даже в чистом состоянии, обладают некоторыми дефектами кристаллической решетки, которые увеличивают как энергию (энтальпию при условии постоянного атмосферного давления), так и неупорядоченность (выраженную через энтропию) кристаллической решетки. Кристалл, имеющий относительно низкую плотность дефектов, называют высоко кристаллическим и обладающим высокой кристаллическостью. И наоборот, частицу с относительно высокой плотностью дефектов называют частично аморфной и обладающей низкой кристаллическостью. В идеальных условиях полностью аморфной частице соответствует нулевая кристаллическость. Аморфные частицы могут содержать в некоторой степени упорядоченные домены, которые могут играть роль ядра кристаллизации; о подобных так называемых аморфных частицах говорят, что они обладают низкой, но ограниченной степенью кристаллическости.

При разработке и последующем производстве лекарственного средства большое значение имеет исследование биодоступности и определение содержания аморфной части в субстанции с высокой степенью кристаллическости.

В действительности порошок может содержать частицы различной степени кристаллическости и частицы с различными размерами и формой. Чем ниже кристаллическость твердого вещества, тем больше его энтальпия и энтропия. Увеличение энтальпии не компенсируется полностью увеличением энтропии; поэтому свободная энергия Гиббса, отражающая равновесие между ними, фактически увеличивается. Следовательно, чем меньше кристаллическость вещества (порошка) и больше выражен его аморфный характер, тем выше его кажущаяся характеристическая растворимость и скорость растворения, но ниже его термодинамическая стабильность. В связи с большой значимостью этих свойств кристаллическость также является важным свойством и требует измерения соответствующим методом.

В данной общей фармакопейной статье описано определение кристаллическости или содержание аморфной части порошка такими методами, как микрокалориметрия или калориметрия растворения, хотя могут использоваться и другие методы (например, описанные в общей фармакопейной [статье 2.1.10.5](#). Определение кристаллическости твердых веществ методом рентгеновской порошковой дифрактометрии).

Способность вещества существовать в различных кристаллических формах называют полиморфизмом. Кристаллы, содержащие молекулы воды или растворителя в кристаллических решетках, называются гидратами или сольватами. Как правило, они проявляют разные физические свойства, что связано с разной упаковкой кристалла и (или) молекулярной структурой и энергией решетки. Для простоты проведения калориметрических измерений при определении степени кристаллическости, в данном случае рассматривается, что испытуемый образец имеет только одну кристаллическую форму. Теория и экспериментальный метод могут распространяться на полиморфную способность веществ при тщательном изучении различий в энтальпии полиморфных веществ.

МИКРОКАЛОРИМЕТРИЯ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМОРФНОЙ ЧАСТИ)

Большинство химических, физических и биологических процессов связано с теплообменом с внешней средой. Микрокалориметрия является высокочувствительным методом, позволяющим

отслеживать и рассчитывать как экзотермические (выделяющие теплоту), так и эндотермические (поглощающие теплоту) изменения, сопровождающие данные процессы. Метод позволяет определять скорость и степень протекания химических реакций, фазовых превращений или изменений структуры.

С помощью метода микрокалориметрии могут быть исследованы тепловые процессы, в результате которых образуется только напряжение, выражаемое в микроваттах. Это означает, что различия в температуре менее 10^{-6} К должны быть обнаруживаемы. В методе микрокалориметрии, как правило, используют принцип теплового эффекта (тепловое рассеивание), когда тепловой поток, выделяемый (или поглощаемый) в подходящем термостойком сосуде, перемещается из (в) него для установления теплового равновесия с окружающей средой. Исключительная термическая стабильность с окружающей средой должна быть достигнута с помощью теплоотвода или электронно-регулируемым устройством.

Тепловая энергия, исходящая от активного образца в реакционном сосуде, как правило, направляется через элементы Пельтье; они выступают в качестве термоэлектрических генераторов, используя эффект Зеебека (Seebeck). Тепловая энергия конвертируется в сигнал напряжения, пропорциональный тепловому потоку.

Результаты представляют обычно в виде количественной характеристики тепловой энергии, которая образуется в единицу времени (Ватт), как функции времени.

ПРИБОР

Микрокалориметры обычно представлены в виде парных систем с измерительным сосудом и сосудом сравнения. Сосуды обычно изготавливают из стекла или нержавеющей стали. Для определенных целей могут применяться специально сконструированные сосуды, позволяющие добавлять газ, жидкость или твердое вещество.

КАЛИБРОВКА

Микрокалориметр калибруют по тепловому потоку (энергия в единицу времени) с использованием откалиброванных внешнего или внутреннего электрических тепловых источников или соответствующей стандартной реакции.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

В основе оценки чувствительности микрокалориметрического метода может быть положено использование подходящего стандартного образца, проанализированного соответствующим методом, в совокупности с определением флуктуационного шума измерительного прибора.

МЕТОДИКА

Соответствующее количество испытуемого образца взвешивают в подходящую колбу. Тщательно закрывают колбу, чтобы избежать испарения растворителей, и помещают ее в держатель образца. При необходимости колбу выдерживают при температуре измерения, прежде чем поместить ее в положение для измерения.

Начинают испытание и фиксируют значения величины теплового потока, откладывая значения времени на оси абсцисс, а теплового потока - на оси ординат (устанавливают направление экзотермического и эндотермического теплового потока).

ОБНАРУЖЕНИЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМОРФНОЙ ЧАСТИ В ПОРОШКАХ

Аморфное состояние является метастабильным по отношению к кристаллическому состоянию; поэтому может происходить перекристаллизация. Измерение теплоты перекристаллизации позволяет определять содержание аморфной части, используя площадь пика перекристаллизации. Содержание аморфной части испытуемого образца рассчитывают отношением выходных данных микрокалориметра для испытуемого образца к выходным данным для аморфного стандартного образца. Диапазон значений содержания аморфной части, охватываемый данным методом, зависит от конкретного испытуемого образца; в благоприятных случаях могут быть достигнуты пределы обнаружения ниже 1%.

Перекристаллизация может быть инициирована, если подвергнуть образец воздействию более высокой относительной влажности или атмосферы, содержащей органический пар. Испытуемый образец, как правило, помещают в ампулу, которая также содержит небольшую пробирку с водным насыщенным раствором соли, органическим растворителем или смесью растворителей.

Теплота перекристаллизации обычно измеряется с использованием образца фиксированной массы, помещенного в стакан или стальной сосуд. Пробирка, содержащая насыщенный раствор соли или органический растворитель, выбирается таким образом, чтобы она была достаточно большой для полного насыщения атмосферы над образцом. Масса испытуемого образца и природа атмосферного пара над ним выбираются таким образом, чтобы в процессе перекристаллизации наблюдался отчетливый пик, четко отделенный от исходных тепловых эффектов, вызванных введением образца.

Условия, при которых происходит переход аморфной фазы в термодинамически более стабильное кристаллическое состояние, оказывают значительное влияние на время перекристаллизации. В частности, физические смеси из чистых аморфных и чистых кристаллических веществ будут отличаться от частично кристаллического вещества в проявлении своих свойств. Такие влияния следует учитывать при разработке метода.

Типичный отклик для перекристаллизации преимущественно аморфного вещества показан на рисунке 2.1.10.6.-1. Первая часть кривой отображает несколько конкурирующих процессов, происходящих одновременно, таких как поглощение водяного пара аморфными частями порошка и выделение водяного пара из пробирки. После первоначального отклика отмечается большой экзотермический отклик, вызванный перекристаллизацией аморфного вещества. Присутствует также происходящее, но невидимое удаление избытка воды из перекристаллизованных частей и ее конденсация. Таким образом, площадь под этим экзотермическим откликом перекристаллизации пропорциональна теплоте перекристаллизации.

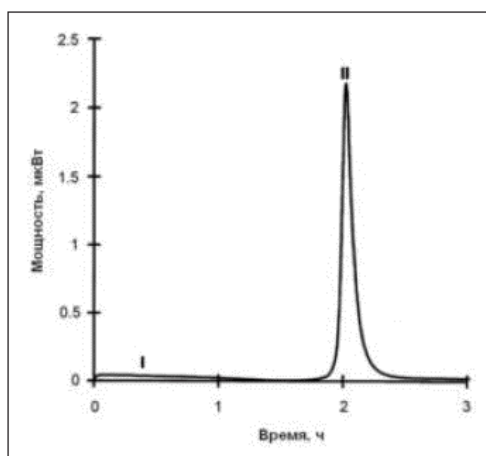


Рисунок 2.1.10.6.-1. - Типичные для микрокалориметрического измерения выходные данные по мощности (мкВт) в виде функции времени (часы): пик разрушения аморфной структуры (1) и пик кристаллизации (2) для преимущественно аморфной лактозы при температуре 25 °С и

относительной влажности 75%

КАЛОРИМЕТРИЯ РАСТВОРЕНИЯ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИСТАЛЛИЧНОСТИ)

Калориметрия растворения устанавливает способы определения энтальпии растворения вещества (то есть теплоты растворения при постоянном атмосферном давлении). Энтальпия растворения определяется как разность энтальпии вещества, растворенного до определенной концентрации, и энтальпии исходного вещества. Для растворения должен использоваться такой растворитель, чтобы твердое вещество определенной массы растворилось в течение периода времени, соответствующего времени отклика калориметра, как это описано ниже. Энтальпия растворения пропорциональна количеству растворенного твердого вещества. Это количество может приниматься за 1 моль для молярной энтальпии или 1 г для удельной энтальпии. Если вещество имеет достаточную чистоту (определенную с требуемой степенью точности) и известна его молекулярная масса, то предпочтительной является молярная энтальпия, в ином случае должна использоваться удельная энтальпия. Энтальпия растворения слабо зависит от температуры, которая обычно имеет значение 25,0 °С, и конечной концентрации растворенного вещества.

Кристалличность вещества, P_c , как правило, выражают в процентах. Для данного метода необходимо два стандарта сравнения, а именно: высоко кристаллический образец, при условии, что он имеет кристалличность 100% и измеренную энтальпию растворения ΔH_c^s , и аморфный образец, допуская, что он имеет кристалличность 0% и измеренную энтальпию растворения ΔH_a^s . Кристалличность твердого вещества (P_c) в процентах может быть рассчитана, используя значения указанных величин и измеренную энтальпию растворения изучаемого твердого вещества (ΔH_s^s), по формуле:

$$P_c (\%) = 100 (\Delta H_s^s - \Delta H_a^s) / (\Delta H_c^s - \Delta H_a^s).$$

Очевидно, что кристалличность, выраженная в процентах, зависит от 3 измеренных величин, а энтальпии растворения могут быть заменены другими подходящими физическими величинами, зависящими от кристалличности. Значение кристалличности образца в процентах зависит не только от природы и метода приготовления двух стандартов сравнения, но также от выбора измеряемой физической величины. Энтальпия растворения измеряется с помощью изопериболического калориметра (постоянная оболочка, то есть рубашка) или изотермического калориметра (постоянная температура). Как правило, проводят не менее 3 измерений для каждого образца, затем рассчитывают среднее значение этих величин. Требования зависят от возможностей оборудования и необходимой степени точности.

ИЗОПЕРИБОЛИЧЕСКАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ РАСТВОРЕНИЯ

В изопериболическом калориметре теплообмен в течение процесса растворения вызывает соответствующее изменение температуры в системе растворитель - растворенное вещество (то есть раствор). Данное изменение температуры измеряется температурным датчиком, включенным в электрическую цепь, который записывает электрический сигнал, соответствующий изменению температуры. Как правило, данное изменение температуры, представляемое в электронной форме, измеряется через точно определенные интервалы времени для получения данных температура - время, которые регистрируются, анализируются с помощью компьютера и затем отображаются графически. Контрольный опыт без прибавления раствора твердого вещества к растворителю обычно показывает заметное изменение наклона графика зависимости температура - время.

Для изопериболических калориметров отклик достаточно быстрый, но должны быть

введены поправки на любые потери теплоты на баню или на поступление теплоты от нее. Следовательно, если процесс растворения относительно быстрый, то изопериболические калориметры имеют преимущества перед изотермическими калориметрами. Для измерения энтальпии растворения с использованием изопериболических калориметров важным является выбор растворителя. Природа, масса растворителя и масса испытуемого образца должны быть такими, чтобы процесс теплообмена для полного растворения твердого вещества, завершался в течение 5 мин при интенсивном перемешивании с постоянной скоростью вращения, находящейся в пределах интервала (400 - 600) об/мин.

Эффективная теплоемкость калориметрической ячейки и ее содержимого определяется для каждого калориметрического измерения. Это определение сопровождается электрическим нагревом содержимого калориметрической ячейки. Эффективная теплоемкость определяется в соответствии с одной из двух последовательностей действий: выполнение первого определения после разбивания ампулы или выполнение первого определения перед разбиванием ампулы, а второго - после разбивания ампулы и затем усреднение двух результатов. Точность и надежность электрического нагрева устанавливаются на основании точности и надежности вышеупомянутых химических калибровок.

ИЗОТЕРМИЧЕСКАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ РАСТВОРЕНИЯ

В изотермическом (постоянная температура) калориметре изменение теплоты в течение процесса растворения компенсируется равным, но противоположным изменением энергии, таким, чтобы температура системы растворитель - растворенное вещество (то есть раствора) оставалась преимущественно постоянной. Измеряется равное, но противоположное изменение энергии, которое при изменении знака на обратный обуславливает энтальпию растворения. Для изотермических калориметров отклик относительно медленный, но компенсационный процесс уменьшает эффекты потери теплоты на баню или поступления теплоты от нее. Следовательно, изотермические калориметры имеют преимущества перед изопериболическими калориметрами в случае, когда процесс растворения относительно медленный.

КАЛИБРОВКА КАЛОРИМЕТРОВ РАСТВОРЕНИЯ

Для обеспечения точности калориметра химические калибровки должны выполняться на постоянной основе. Для эндотермического процесса растворения калибровка калориметра выполняется посредством измерения теплоты, поглощенной в течение процесса растворения калия хлорида в дистиллированной воде при температуре 298,15 К (25,0 °С). Установленное изменение энтальпии в данном эндотермическом процессе равно 235,5 Дж/г (17,56 кДж/моль). Для экзотермического процесса растворения проверка калориметра осуществляется измерением теплоты, выделенной в течение растворения 5 г/л трометамин (трис(гидроксиэтил)аминометана) в 0,1 моль/л водном растворе хлороводородной кислоты при температуре 298,15 К (25,0 °С). Установленная теплота для вышеупомянутого процесса равна - 246,0 Дж/г (-29,80 кДж/моль).

РАБОТА С ОБРАЗЦАМИ

Химическая и физическая стабильность твердых веществ может уменьшаться с уменьшением кристалличности. В частности, твердые вещества с низкой кристалличностью, особенно аморфные твердые вещества, стремятся сорбировать пары воды из атмосферы, приводя к кристаллизации и соответствующему увеличению кристалличности. Как правило, испытуемые образцы, не содержащие воду (безводные), перед проведением определения кристалличности должны храниться при нулевой влажности или при значениях влажности ниже критического предела, в герметичных камерах, содержащих поглотитель влаги и, предпочтительно, индикатор эффективности. В случае проведения исследования кристалличность - влажность, испытуемый образец должен храниться в герметичной камере, содержащей насыщенный раствор соли для

2.1.10.7. Кажущееся растворение

Данный метод используется для определения скорости кажущегося (наблюдаемого) растворения твердых веществ, в том числе действующих веществ в лекарственных препаратах в форме порошков или гранул. Определение скорости кажущегося растворения применяется, в частности, при фармацевтической разработке лекарственных форм, так как позволяет прогнозировать потенциальные проблемы биодоступности с учетом выбранных компонентов лекарственного препарата.

ПРИБОР

Все части прибора, которые могут контактировать с образцом или средой растворения, должны быть химически инертными и не должны адсорбировать, реагировать или влиять каким-либо другим способом на испытуемый образец. Не должно быть никаких заметных движений, колебаний или вибраций, происходящих от частей прибора или окружающей среды, кроме тех, которые создаются проточной системой.

Предпочтительно использовать прибор, позволяющий наблюдать за испытуемым образцом.

Прибор (рисунок 2.1.10.7.-1) состоит из следующих частей:

- резервуар для среды растворения (А);

- насос для перекачивания среды растворения через проточную ячейку (Б);

- термостатируемая проточная ячейка из прозрачного инертного материала, установленная вертикально, с фильтрующей системой, предотвращающей удаление нерастворившихся частиц, с водяной баней, поддерживающей выбранную температуру среды растворения в диапазоне $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ (В);

- сосуды-сборники для анализируемых растворов (Г).

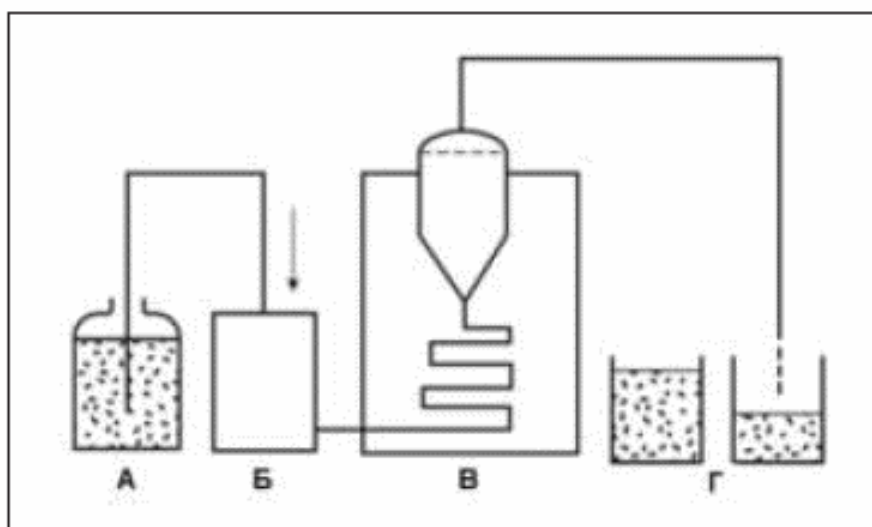


Рисунок 2.1.10.7.-1. - Проточный прибор. А - резервуар для среды растворения; Б - насос; В - термостатируемая проточная ячейка и система фильтров; Г - сосуды-сборники для анализируемых растворов.

Проточная ячейка (рисунок 2.1.10.7.-2) состоит из 3 частей, которые вставляются друг в друга. Нижняя часть, на которую помещают испытуемый образец, поддерживает систему сеток и фильтров. Средняя часть, которая устанавливается на нижнюю часть, содержит вкладыш, отсеивающий испытуемый образец во время прохождения среды растворения через ячейку. Данный вкладыш состоит из двух частей: конического сита, которое размещается на образце, и зажима, расположенного на половине расстояния до средней части, для удерживания сита на месте при прохождении среды растворения. Второй фильтрующий элемент (сетка и фильтр) расположен на вершине средней части перед соединением с верхней частью, через которую среда растворения выливается из ячейки.

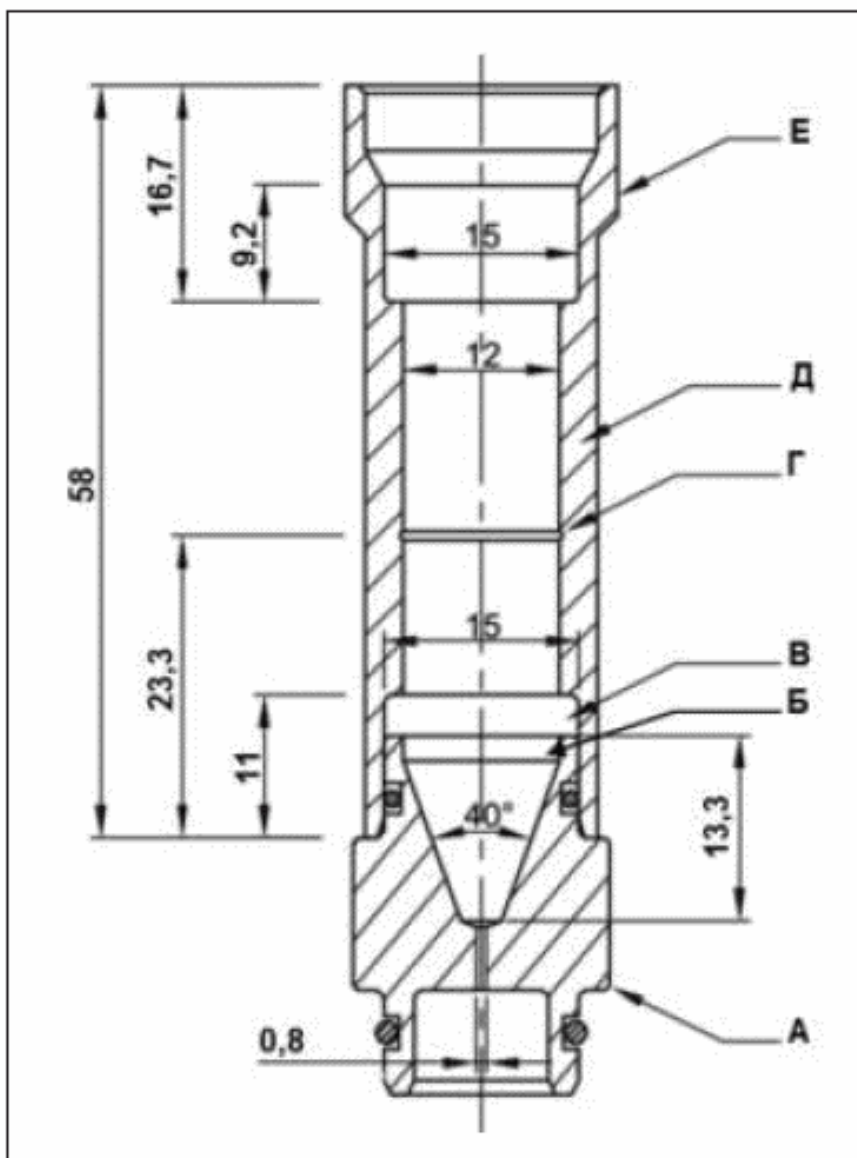


Рисунок 2.1.10.7.-2. - Проточная ячейка. Размеры указаны в миллиметрах. А - нижняя часть; Б - вкладыш; В - сито; Г - зажим; Д - средняя часть; Е - верхняя часть.

СРЕДА РАСТВОРЕНИЯ

В качестве среды растворения могут использовать буферные растворы, указанные в общей фармакопейной [статье 2.3.9.1](#). Рекомендации по проведению испытания на растворение. рН буферных растворов доводят до необходимого значения с точностью +/- 0,05. Из среды растворения удаляют растворенные газы, так как они могут вызвать образование пузырьков,

значительно влияющих на результат испытания.

МЕТОДИКА

На дно конической нижней части помещают шарик диаметром (5,0 +/- 0,5) мм, затем стеклянные шарики подходящего размера, желательного диаметром (1,0 +/- 0,1) мм. Помещают сито (с размером отверстий 0,2 мм), подходящий фильтр и второе сито поверху нижней части прибора. К нижней части присоединяют среднюю часть прибора. Собранную часть прибора взвешивают. Испытуемый образец помещают на фильтрующий элемент и взвешивают его в ячейке. На испытуемый образец помещают сито вкладыша коническим концом вверх и закрепляют ниже середины средней части. Наверх средней части помещают сито (с размером отверстий 0,2 мм) и подходящий фильтр. Присоединяют верхнюю часть. Нагревают среду растворения до выбранной температуры. Нагретую среду растворения при помощи подходящего насоса направляют через дно ячейки с заданной скоростью потока (+/- 5%) по открытому или закрытому циклу.

ОТБОР ПРОБ

Отбор образцов всегда осуществляется на выходном отверстии ячейки, независимо от того, замкнутый или открытый цикл применяют.

Полученную жидкость немедленно пропускают через фильтр из инертного материала с подходящим размером пор. Материал фильтра не должен вызывать значительной адсорбции действующего вещества из раствора и содержать веществ, извлекаемых средой растворения, влияющих на результаты, получаемые аналитическим методом. Полученный фильтрат анализируют.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении испытания при выпуске серии проводят достаточное количество повторов.

Результаты выражают следующим образом:

- количество растворившегося действующего вещества в единицу времени (если растворение линейно);

- время растворения всего испытуемого образца с учетом соответствующих промежуточных стадий.

201100008-2022

2.1.10.8. Оценка распределения частиц по размеру методом аналитического просеивания

Просеивание представляет собой один из наиболее ранних методов классификации порошков и гранул в зависимости от распределения частиц по размеру (гранулометрического состава). При использовании плетеной ткани сита просеивание сортирует частицы по их промежуточному размеру (т.е. ширины или толщины). Механическое просеивание является наиболее подходящим методом, если большая часть частиц имеет размер более 75 мкм. Малый вес более мелких частиц обуславливает отсутствие при просеивании достаточной силы для преодоления поверхностных сил когезии и адгезии, что вызывает слипание частиц между собой и с ситом, в свою очередь, приводящее к задерживанию на сите частиц, способных пройти сквозь него. Для таких образцов наиболее подходящим является воздушно-струйное и ультразвуковое просеивание. Тем не менее, иногда просеивание может использоваться для некоторых порошков или гранул со средним размером частиц менее 75 мкм при условии, если методика может быть валидирована. В фармацевтической практике просеивание, как правило, выбирают для грубой

классификации однокомпонентных порошков или гранул. Данный метод особенно подходит для порошков или гранул, классифицируемых только по размеру частиц. В большинстве случаев испытание может проводиться в сухом состоянии.

К ограничениям метода просеивания относится необходимость использования существенного количества испытуемого образца (обычно не менее 25 г в зависимости от плотности порошка или гранул и от диаметра отверстий сита) и сложность просеивания маслянистых или других склеивающихся порошков или гранул, которые закупоривают отверстия сита. Метод, в основном, применяют для двумерной оценки размера частиц, так как прохождение частиц через отверстия сита часто зависит от их максимальной ширины и толщины, чем от длины.

Метод предназначен для оценки общего распределения по размеру частиц однокомпонентного образца. Он непригоден для определения количественного соотношения частиц, прошедших или задержанных на одном или двух ситах.

При отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях оценку распределения частиц по размеру проводят в соответствии с методикой, описанной в разделе Метод сухого просеивания. При затруднениях в достижении конечной точки просеивания (т.е. частицы образца с трудом проходят сквозь отверстия сита) или при необходимости использования сита с очень мелкими размерами отверстий (менее 75 мкм) должна быть рассмотрена возможность применения альтернативного метода определения размера частиц.

Просеивание проводят в условиях, исключающих увеличение или уменьшение влаги в испытуемом образце. При отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях ситовой анализ проводят при контролируемой комнатной температуре и относительной влажности окружающей среды.

Если известно, что испытуемый образец может быть источником электростатического заряда, необходимо тщательное наблюдение за отсутствием его влияния на результат анализа. Для минимизации подобного эффекта допускается добавление к испытуемому образцу антистатического средства, например, кремния диоксида коллоидного и (или) алюминия оксида в количестве 0,5% (м/м).

Любые особые условия, предусмотренные для определенного материала, должны быть подробно описаны в частных фармакопейных статьях.

Принципы аналитического просеивания. Аналитические сита изготавливают из тканой проволоочной сетки, плетение которой обеспечивает практически квадратную форму отверстий и которая запаяна в основание открытого цилиндрического контейнера. Основной аналитический метод включает установку сит одно на другое в порядке увеличения размера отверстий с последующим помещением испытуемого порошка на верхнее сито. Набор сит встряхивают в течение стандартизированного периода времени, затем точно определяют массу материала, оставшегося на каждом сите. В результате испытания получают содержание фракций порошка в процентах на каждом сите используемого диапазона размера отверстий.

Такой способ просеивания, в основном, применяют для оценки распределения по размеру частиц однокомпонентных порошков, не менее 80% из которых имеют размер более 75 мкм. Параметр размера, используемый при оценке распределения частиц методом аналитического просеивания, представляет собой длину стороны минимального квадратного отверстия, через которое может пройти частица.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ СИТА

Аналитические сита, используемые для фармакопейных испытаний, должны соответствовать действующему изданию ISO 3310-1: Аналитические сита - Технические

требования и испытание - Часть 1: Аналитические сита из металлической сетки (см. таблицу 2.1.10.8.-1). При отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях применяют соответствующие ISO сита с размером отверстий, указанным в таблице 2.1.10.8.-1, которые рекомендуются в определенных регионах.

Таблица 2.1.10.8.-1. - Аналитические сита из металлической сетки

Номинальный размер отверстия в соответствии с ISO			США сита N	Сита, рекомендованные Ф США (мкм)	Европейские сита N	Японские сита N
Основной размер	Дополнительный размер					
R 20/3	R 20	R 40/3				
11,20 мм	11,20 мм	11,20 мм			11 200	
	10,00 мм					
		9,50 мм				
	9,00 мм					
8,00 мм	8,00 мм	8,00 мм				
	7,10 мм					
		6,70 мм				
	6,30 мм					
5,60 мм	5,60 мм	5,60 мм			5600	3,5
	5,00 мм					
		4,75 мм				4
	4,50 мм					
4,00 мм	4,00 мм	4,00 мм	5	4000	4000	4,7
	3,55 мм					
		3,35 мм	6			5,5
	3,15 мм					
2,80 мм	2,80 мм	2,80 мм	7	2800	2800	6,5
	2,50 мм					
		2,36 мм	8			7,5
	2,24 мм					
2,00 мм	2,00 мм	2,00 мм	10	2000	2000	8,6
	1,80 мм					

		1,70 мм	12			10
	1,60 мм					
1,40 мм	1,40 мм	1,40 мм	14	1400	1400	12
	1,25 мм					
		1,18 мм	16			14
	1,12 мм					
1,00 мм	1,00 мм	1,00 мм	18	1000	1000	16
	900 мкм					
		850 мкм	20			18
	800 мкм					
710 мкм	710 мкм	710 мкм	25	710	710	22
	630 мкм					
		600 мкм	30			26
	560 мкм					
500 мкм	500 мкм	500 мкм	35	500	500	30
	450 мкм					
		425 мкм	40			36

Таблица 2.1.10.8.-1. - Окончание

Номинальный размер отверстия в соответствии с ISO		США сита N	Сита, рекомендованные Ф США (мкм)	Европейские сита N	Японские сита N
Основной размер	Дополнительный размер				
	400				
355 мкм	355 мкм	45	355	355	42
	315				
		50			50
	280 мкм				
250 мкм	250 мкм	60	250	250	60
	224 мкм				
		70			70

	200 мкм					
180 мкм	180 мкм	180 мкм	80	180	180	83
	160 мкм					
		150 мкм	100			100
	140 мкм					
125 мкм	125 мкм	125 мкм	120	125	125	119
	112 мкм					
		106 мкм	140			140
	100 мкм					
90 мкм	90 мкм	90 мкм	170	90	90	166
	80 мкм					
		75 мкм	200			200
	71 мкм					
63 мкм	63 мкм	63 мкм	230	63	63	235
	56 мкм					
		53 мкм	270			282
	50 мкм					
45 мкм	45 мкм	45 мкм	325	45	45	330
	40 мкм					
		38 мкм			38	391

Сита выбирают таким образом, чтобы они охватывали полный диапазон размеров частиц, присутствующий в испытуемом образце. Рекомендуется использовать набор сит, площадь отверстий которых изменяется в v-прогрессии. Набор сит устанавливают так, чтобы сито с самым крупным размером отверстий было верхним, а с самым мелким размером отверстий - нижним. Размер отверстий аналитических сит выражают в микрометрах или миллиметрах. Для изготовления аналитических сит используют проволоку из нержавеющей стали или, менее предпочтительно, меди или другого подходящего химически неактивного металла.

Калибровка и повторная калибровка аналитических сит производится в соответствии с действующим изданием ISO 3310-1. Перед использованием сита тщательно проверяют на грубые искривления и изломы, в особенности соединения ситового каркаса. Допускается оптическая калибровка сит для определения среднего размера отверстия и различий в размерах отверстий.

Для оценки эффективности отверстий аналитических сит в диапазоне размеров (212 - 850) мкм применяют также стандартные стеклянные шарики. При отсутствии других указаний в частных фармакопейных статьях ситовой анализ проводят при контролируемой комнатной температуре и относительной влажности окружающей среды.

Очистка аналитических сит. В идеальном случае для очистки аналитических сит используют только воздушную струю под низким давлением или струю жидкости. Если некоторые отверстия все же закупориваются частицами испытуемого образца, то в крайнем случае допускается применение мягкой щетки.

Испытуемый образец. Если в частной фармакопейной статье нет указаний относительно массы навески для конкретного испытуемого образца, то для испытания на аналитических ситах диаметром 200 мм используют испытуемый образец массой (25 - 100) г в зависимости от его насыпной плотности. Для сит диаметром 76 мм количество испытуемого образца должно составлять около 1/7 от его количества, предусмотренного для испытаний на аналитических ситах диаметром 200 мм. Наиболее приемлемую массу для конкретного образца определяют просеиванием точных навесок разных масс, например, 25 г, 50 г и 100 г в течение одного и того же периода времени, используя механический встряхиватель (примечание: если результаты испытания сходны для навесок 25 г и 50 г, но для навески 100 г получен более низкий в процентах результат просеивания сквозь самое мелкое сито, то навеска 100 г слишком велика для данного образца). Если в наличии имеется только (10 - 25) г испытуемого образца, допускается замена аналитических сит на сита меньшего диаметра и с сеткой, соответствующей тем же спецификациям, однако конечная точка просеивания должна быть установлена заново. Допускается проведение испытания с навеской меньшей массы (т.е. не менее 5 г). В случае образцов с низкой кажущейся (насыпной) плотностью частиц или образцов, состоящих большей частью из частиц выраженной изодиаметрической формы, могут потребоваться навески массой менее 5 г в испытаниях на ситах диаметром 200 мм для предотвращения чрезмерного прилипания частиц к ситам. При проведении валидации определенной методики аналитического просеивания необходимо оценить проблемы, связанные с закупориванием отверстий сита частицами испытуемого образца.

Способы встряхивания. Для проведения ситового анализа могут использоваться различные виды сит и приспособлений для встряхивания порошков, имеющиеся в продаже. Однако различные способы встряхивания могут давать разные результаты ситового анализа и определения конечных точек просеивания, так как на каждую частицу во время испытания действуют силы различного типа и величины. В существующих приборах используют механическое или электромагнитное встряхивание; методы, вызывающие вертикальное колебание или горизонтальное круговое движение частиц, вибрацию или комбинацию вибрации и горизонтального кругового движения частиц. Для встряхивания частиц допускается применение также воздушной струи. В результатах должны быть указаны используемые метод и параметры встряхивания (в случае их возможного изменения), так как изменение условий встряхивания может привести к отличающимся и некорректным результатам ситового анализа и определения конечных точек просеивания.

Определение конечной точки просеивания. Ситовой анализ считают завершенным, когда масса остатка на любом аналитическом сите не отличается более чем на 5% или на 0,1 г (10% при просеивании на сите диаметром 76 мм) от его массы на данном сите при предыдущем взвешивании. Если масса остатка на сите составляет менее 5% от общей массы навески, то конечную точку просеивания увеличивают таким образом, чтобы разность масс на одном и том же сите при двух повторных взвешиваниях составляла не более 20%.

Если масса остатка на сите составляет более 50% от общей массы навески, то, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, испытание повторяют с добавлением к набору сит дополнительного сита, промежуточного по размеру отверстий между ситом, содержащим избыточную массу образца, и следующим ситом с наибольшим размером отверстий из оригинального набора, т.е. добавлением сита из серии в соответствии с ISO, исключенного из типового набора сит.

МЕТОДЫ ПРОСЕИВАНИЯ

Механическое встряхивание (Метод сухого просеивания). Каждое аналитическое сито взвешивают с точностью 0,1 г. Точную навеску испытуемого образца помещают на верхнее сито (с наибольшим размером отверстий) и накрывают крышкой. Набор сит встряхивают в течение 5 мин, затем аккуратно, без потери образца, вынимают каждое сито из набора.

Взвешивают каждое сито и определяют массу остатка на каждом сите после просеивания. Аналогичным образом определяют массу остатка в собирательной чашке. Повторно собирают набор сит и встряхивают в течение 5 мин. Снимают каждое сито и взвешивают в соответствии с описанным ранее. Повторяют процедуру до достижения конечной точки просеивания (см. Определение конечной точки просеивания в разделе Аналитические сита). После завершения анализа сравнивают массы фракций испытуемого образца. Суммарная потеря массы не должна превышать 5% от исходной массы навески испытуемого образца. Повторяют анализ с новым образцом, проводя однократное просеивание в течение времени, равного суммарному времени просеивания при предыдущем определении. Подтверждают, что данное время просеивания соответствует требованиям по определению конечной точки просеивания.

Если была проведена валидация определения конечной точки просеивания для данного образца, в последующих испытаниях допускается использование однократного просеивания в течение установленного периода времени при условии соответствия распределения частиц по размеру нормальному распределению.

При наличии признаков задержки на каком-либо из сит не отдельных частиц, а их агрегатов, применение метода механического сухого просеивания не обеспечит получение результатов с надлежащей воспроизводимостью, что требует использования другого метода определения размера частиц.

Методы с использованием воздуха (воздушно-струйное просеивание и ультразвуковое просеивание). Для просеивания могут быть использованы различные типы оборудования с применением потока воздуха. Воздушно-струйное просеивание представляет собой метод однократного просеивания. При использовании данного метода применяют методику, описанную в разделе Метод сухого просеивания, в которой обычный механизм встряхивания заменяют стандартизированной воздушной струей.

Для получения результатов по распределению частиц по размеру методика требует проведения последовательных испытаний на отдельных ситах, начиная с сита с наименьшим размером отверстий. Воздушно-струйное просеивание, как правило, включает применение аналитических сит с меньшим размером отверстий, чем при обычном сухом просеивании. Данный метод наиболее подходит для случаев, когда необходимо выделить отдельные фракции с наибольшим и наименьшим размером частиц.

В методе ультразвукового просеивания также используют набор сит, а испытуемый образец вносят в колонку, обеспечивающую вертикальные колебания воздуха, который поднимает образец и затем в течение определенного количества импульсов в минуту возвращает его через ситовые отверстия. При применении ультразвукового просеивания навеска испытуемого образца может быть уменьшена до 5 г.

Методы воздушно-струйного и ультразвукового просеивания могут быть пригодны для порошков или гранул, когда механическое просеивание не позволяет получить достоверный результат.

Указанные методы в высокой степени зависят от правильного распределения частиц порошка в воздушном потоке. Данное требование может быть трудно выполнимым, если для просеивания используют сита с очень мелкими размерами отверстий (менее 75 мкм), если частицы имеют тенденцию к слипанию и, особенно, если образец может быть источником электростатического заряда. По указанным выше причинам определение конечной точки

просеивания является особенно критичным, а подтверждение того, что частицы с размером больше обычного представляют собой отдельные частицы, а не агрегаты, - чрезвычайно важным.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Помимо масс остатков, полученных на отдельных ситах и в собирательной чашке, первичные данные должны включать массу навески испытуемого образца, общее время и точную методику просеивания, заданные величины всех изменяемых параметров.

Для удобства допускается преобразование первичных данных в суммарное распределение масс и выражение распределения в виде суммарной массы частиц с размером меньше установленного предела. Диапазон использованных сит должен включать сито, сквозь которое проходит весь испытуемый образец. При наличии признаков того, что остаток образца, задержавшийся на сите, представляет собой агрегаты частиц, образовавшиеся в процессе просеивания, испытание считают недействительным.

201100009-2022

2.1.10.9. Измельченность порошков

В настоящей общей фармакопейной статье приведена простая описательная классификация измельченности порошков. Для определения измельченности порошков проводят, как правило, ситовой анализ с применением сит определенного размера (общая фармакопейная [статья 2.1.1.4](#). Сита). Ситовой анализ является наиболее пригодным, если размер частиц порошка превышает 75 мкм, а также для отдельных порошков, имеющих и меньший размер частиц, если такая методика валидирована.

Распределение по размерам частиц порошков устанавливают методом аналитического просеивания в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.10.8](#). Оценка распределения частиц по размеру методом аналитического просеивания или другими релевантными методами. Для определения распределения по размерам частиц широкого диапазона используют также метод дифракции света (общая фармакопейная [статья 2.1.9.26](#). Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения), позволяющий измерять частицы в диапазоне от 0,1 мкм до 3,0 мм.

При определении суммарного распределения методом аналитического просеивания или другими подходящими методами, размер частиц может быть описан следующим образом:

x_{90} - размер частиц, соответствующий 90% от суммарного распределения частиц, проходящих сквозь сито;

x_{50} - средний размер частиц (т.е. 50% частиц меньшего размера и 50% частиц большего размера);

x_{10} - размер частиц, соответствующий 10% от суммарного распределения частиц, проходящих сквозь сито.

Для обозначения данных величин широко применяют также символ d .

Таким образом, допускается использование символов d_{90} , d_{50} , d_{10} .

На основе суммарного распределения ($Q_r(x)$) могут быть определены параметры порошка, используемые в технологических процессах производства лекарственных средств. Эти параметры отражены в таблице 2.1.10.9.-1.

Таблица 2.1.10.9.-1. - Тип распределения

r	Тип распределения
0	Число
1	Длина
2	Площадь
3	Объем

$Q_r(x)$ - суммарное распределение частиц с размерами не более x , где индекс r отражает тип распределения.

Таким образом, согласно этому определению:

$$Q_r(x) = 0,90, \text{ если } x = x_{90};$$

$$Q_r(x) = 0,50, \text{ если } x = x_{50};$$

$$Q_r(x) = 0,10, \text{ если } x = x_{10};$$

Также может быть использован другой менее информативный метод классификации измельченности порошков, использующий указанные данные для описания распределения частиц по размерам, представленный в таблице 2.1.10.9.-2.

Таблица 2.1.10.9.-2. - Классификация порошков по их измельченности

Термин, используемый для описания порошков	x_{50} (мкм)	Суммарное распределение на основе объема, $Q_3(x)$
Крупный	> 355	$Q_3(355) < 0,50$
Среднекрупный	180 - 355	$Q_3(180) < 0,50$ и $Q_3(355) \geq 0,50$
Мелкий	125 - 180	$Q_3(125) < 0,50$ и $Q_3(180) \geq 0,50$
Очень мелкий	≤ 125	$Q_3(125) \geq 0,50$

2.2. РЕАКТИВЫ

2.2.1. РЕАКТИВЫ, СТАНДАРТНЫЕ РАСТВОРЫ, БУФЕРНЫЕ РАСТВОРЫ

202010001-2022

(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

2.2.1.1. РЕАКТИВЫ

Выделение курсивом наименования реактива или раствора реактива и его обозначение буквой Р означает, что реактив включен в нижеприведенный перечень и обладает фармакопейным статусом. Спецификации, приведенные для реактивов, необязательно гарантируют их качество для применения в лекарственных средствах. Также курсивом выделены названия характеристик, свойств, допустимых примесей реактивов, названия общих и частных фармакопейных статей и их номера.

Описание каждого реактива включает номер Chemical Abstract Service Registry (CAS), опознаваемый по характерному обозначению, например, [9002-93-1].

Некоторые из реактивов, включенных в перечень, являются токсичными, и при работе с ними необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Исчисление сроков хранения реактивов проводится самим производителем реактивов или пользователем в соответствии с действующей системой качества.

В описании красителей (индикаторов) после написания "Цветной индекс" перед номером приведено обозначение по справочнику Color Index "C.I." (в скобках).

Водные растворы реактивов готовят с использованием воды Р. Если раствор реактива описывают выражением "раствор 10 г/л хлороводородной кислоты", раствор готовят соответствующим разбавлением водой Р более концентрированного раствора реактива, приведенного в данном разделе. Растворы реактивов, используемые для испытаний на предельное содержание бария, кальция и сульфатов, готовят с использованием воды дистиллированной Р. Если не указано название растворителя, подразумевают водный раствор.

Реактивы и растворы реактивов хранят в плотно закрытых контейнерах. Маркировка должна соответствовать требованиям национального законодательства и международным соглашениям.

Агароза для хроматографии. [9012-36-6].

4% суспензия в воде Р набухших гранул диаметром от 60 мкм до 140 мкм.

Используют в эксклюзионной хроматографии для разделения белков с относительными молекулярными массами от $6 \cdot 10^4$ до $20 \cdot 10^6$ и полисахаридов с относительными молекулярными массами от $3 \cdot 10^3$ до $5 \cdot 10^6$.

Агароза поперечно-сшитая для хроматографии. [61970-08-9].

Получают из агарозы реакцией с 2,3-дибромпропанолом в сильнощелочной среде.

4% суспензия в воде Р набухших гранул диаметром от 60 мкм до 140 мкм.

Используют в эксклюзионной хроматографии для разделения белков с относительными молекулярными массами от $6 \cdot 10^4$ до $20 \cdot 10^6$ и полисахаридов с относительными молекулярными массами от $3 \cdot 10^3$ до $5 \cdot 10^6$.

Агароза поперечно-сшитая для хроматографии Р1. [65099-79-8].

Получают из агарозы реакцией с 2,3-дибромпропанолом в сильнощелочной среде.

4% суспензия в воде Р набухших гранул диаметром от 60 мкм до 140 мкм.

Используют в эксклюзионной хроматографии для разделения белков с относительными молекулярными массами от $7 \cdot 10^4$ до $40 \cdot 10^6$ и полисахаридов с относительными молекулярными массами от $1 \cdot 10^5$ до $2 \cdot 10^7$.

Агароза для электрофореза. [9012-36-6].

Нейтральный линейный полисахарид, основной компонент которого получают из агара.

Порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворима в холодной воде, очень мало растворима в горячей воде.

Агароза-ДЭАЭ для ионообменной хроматографии. [57407-08-6].

Поперечно-сшитая агароза, содержащая замещенные диэтиламиноэтильные группы, и имеющая вид шарообразных гранул.

Агароза/поперечно-сшитый полиакриламид.

Агароза в поперечно-сшитой полиакриламидной матрице; используют для разделения глобулярных белков с относительными молекулярными массами от $2 \cdot 10^4$ до $35 \cdot 10^4$.

Агнузид. $C_{22}H_{26}O_{11}$. (M_r 466,4). [11027-63-7].
(1RS,4aSR,5RS,7aRS)-5-гидрокси-7-[[4-гидроксибензоил)окси]метил]-
1,4a,5,7a-тетрагидроциклопента[с]пиран-1-ил β -D-глюкопиранозид

Белые или почти белые кристаллы.

Аденин. $C_5H_5N_5$. (M_r 135,1). [73-24-5].

Аденин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 7H-пурин-6-амин в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый порошок.

Очень мало растворим в воде и 96% этаноле, растворим в разбавленных минеральных кислотах и в разбавленных растворах щелочных гидроксидов.

Аденозин. $C_{10}H_{13}N_5O_4$. (M_r 267,24). [58-61-7].
6-Амино-9- β -D-рибофуранозил-9H-пурин

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, мало растворим в воде, практически не растворим в ацетоне и 96% этаноле, растворим в разбавленных растворах кислот.

Температура плавления около 234 °C.

Адипиновая кислота. $C_6H_{10}O_4$. (M_r 146,14). [124-04-9].

Кристаллы в виде призм, легко растворима в метаноле, растворима в ацетоне, практически не растворима в петролейном эфире.

Температура плавления около 152 °C.

Адреналин. $C_9H_{13}NO_3$. (M_r 183,20). [51-43-4]. (1R)-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанол. 4-[(1R)-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]бензол-1,2-диол.

Порошок белого или почти белого цвета, на свету и воздухе постепенно становится коричневым, очень легко растворим в воде и 96% этаноле, не растворим в ацетоне, растворим в разбавленных растворах минеральных кислот и щелочных гидроксидов.

Температура плавления около 215 °C.

Азометин Н. $C_{17}H_{12}NNaO_8S_2$. (M_r 445,4). [5941-07-1]. Натрия гидрогено-4-гидрокси-5-(2-гидроксибензилиденамино)-2,7-нафталин-дисульфонат.

Азометина Н раствор.

0,45 г азометина Н Р и 1 г аскорбиновой кислоты Р растворяют в воде Р при слабом

нагревании и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Азот. N_2 . (M_r 28,01). [7727-37-9]. Азот промытый и высушенный.

Азот, свободный от кислорода.

Азот Р очищают от кислорода пропусканием через щелочной раствор пирогаллола Р.

Азот Р1. N_2 . (M_r 28,01). [7727-37-9].

Содержит не менее 99,999% (об/об) N_2 .

Углерода монооксид. Менее 5 ppm.

Кислород. Менее 5 ppm.

Азот для хроматографии. N_2 . (M_r 28,01). [7727-37-9].

Содержит не менее 99,95% (об/об) N_2 .

Азота диоксид. NO_2 . (M_r 46,01). [10102-44-0]. Оксид азота(IV).

Содержит не менее 98,0% (об/об) NO_2 .

Азота монооксид. NO . (M_r 30,01). Оксид азота(II).

Содержит не менее 98,0% (об/об) NO .

Азотная кислота. HNO_3 . (M_r 63,01). [7697-37-2].

Содержит не менее 63,0% (м/м) и не более 70,0% (м/м) HNO_3 .

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость, смешивается с водой.

d_{20}^{20} от 1,384 до 1,416.

Раствор 10 г/л является сильной кислотой и дает реакцию на нитраты (2.1.3.1).

Прозрачность (2.1.2.1). Азотная кислота должна быть прозрачной.

Цветность (2.1.2.2, метод II). Окраска азотной кислоты не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y_6 .

Хлориды (2.1.4.4). Не более 0,5 ppm.

К 5 г азотной кислоты прибавляют 10 мл воды Р и 0,3 мл раствора серебра нитрата Р2, выдерживают в течение 2 мин в защищенном от света месте. Опалесценция полученного раствора должна быть не интенсивнее опалесценции стандарта, приготовленного с использованием смеси 13 мл воды Р, 0,5 мл азотной кислоты Р, 0,5 мл стандартного раствора хлорид-ионов (5 ppm Cl^-) Р и 0,3 мл раствора серебра нитрата Р2.

Сульфаты (2.1.4.13). Не более 2 ppm.

К 10 г азотной кислоты прибавляют 0,2 г натрия карбоната Р и выпаривают досуха; остаток растворяют в 15 мл воды дистиллированной Р. Готовят стандарт, используя 2 мл стандартного раствора сульфат-ионов (10 ppm SO_4^{2-}) Р и 13 мл воды дистиллированной Р.

Мышьяк (2.1.4.2, [метод А](#)). Не более 0,02 ppm.

К 50 г азотной кислоты прибавляют 0,5 мл серной кислоты Р и осторожно нагревают до появления белых паров; к остатку прибавляют 1 мл раствора 100 г/л гидроксилamina гидрохлорида Р и доводят водой Р до объема 2 мл. Готовят стандарт, используя 1,0 мл стандартного раствора мышьяка ионов (1 ppm As³⁺) Р.

Железо (2.1.4.9). Не более 1 ppm.

Осадок, полученный при испытании на сульфатную золу, растворяют в 1 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл.

Тяжелые металлы (2.1.4.8, [метод А](#)). Не более 2 ppm.

10 мл раствора, приготовленного для испытания на железо, доводят водой Р до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ионов (2 ppm Pb²⁺) Р.

Сульфатная зола. Не более 10⁻³%.

100 г азотной кислоты осторожно выпаривают досуха; остаток смачивают несколькими каплями серной кислоты Р и нагревают до бледно-красного цвета.

Количественное определение. К 1,50 г азотной кислоты прибавляют около 50 мл воды Р и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового красного Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 63,0 мг HNO₃.

Хранят в защищенном от света месте.

Азотная кислота дымящая. [52583-42-3].

Прозрачная жидкость, слегка желтоватого цвета, дымящая на воздухе.

d_{20}^{20} около 1,5.

Азотная кислота разбавленная.

Содержит около 125 г/л HNO₃ (M_r 63,01).

20 г азотной кислоты Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Азотная кислота разбавленная Р1.

40 г азотной кислоты Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Азотная кислота разбавленная Р2.

30 г азотной кислоты Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Азотная кислота, свободная от свинца.

Должна выдерживать испытания для азотной кислоты Р и следующие дополнительные испытания.

Свинец. Не более 0,1 ppm.

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (2.1.2.22, [метод II](#)).

Испытуемый раствор. К 100 г азотной кислоты Р прибавляют 0,1 г натрия карбоната безводного Р и выпаривают досуха; остаток растворяют в воде Р при слабом нагревании и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Интенсивность поглощения измеряют при длине волны 283,3 нм или 217,0 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Азотная кислота, свободная от свинца, Р1.

Азотная кислота Р, содержащая не более 1 мкг/кг свинца.

Азотная кислота разбавленная, свободная от свинца.

5 г азотной кислотой, свободной от свинца, Р1 растворяют в воде дистиллированной, деионизированной Р и доводят объем раствора до 100 мл.

Азотная кислота, свободная от свинца и кадмия.

Должна выдерживать испытания для азотной кислоты Р и следующие дополнительные испытания.

Испытуемый раствор. К 100 г азотной кислоты Р прибавляют 0,1 г натрия карбоната безводного Р, выпаривают досуха; остаток растворяют в воде Р при слабом нагревании и доводят объем раствора тем же растворителем до 50,0 мл.

Кадмий. Не более 0,1 ppm.

Содержание кадмия определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии (2.1.2.22, [метод II](#)). Интенсивность поглощения измеряют при длине волны 228,8 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым кадмиевым катодом и воздушно-ацетиленовое или воздушно-пропановое пламя.

Свинец. Не более 0,1 ppm.

Содержание свинца определяют методом атомно-абсорбционной спектрометрии (2.1.2.22, [метод II](#)). Интенсивность поглощения измеряют при длине волны 283,3 нм или 217,0 нм, используя лампу с полым свинцовым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Азотная кислота, свободная от тяжелых металлов.

Должна выдерживать испытания для азотной кислоты Р и следующие дополнительные испытания.

As не более 0,005 ppm.

Cd не более 0,005 ppm.

Cu не более 0,001 ppm.

Fe не более 0,02 ppm.

Hg не более 0,002 ppm.

Ni не более 0,005 ppm.

Pb не более 0,001 ppm.

Zn не более 0,01 ppm.

Азотная кислота разбавленная, свободная от тяжелых металлов.

Должна выдерживать испытания для азотной кислоты разбавленной Р и следующие дополнительные испытания. Соответствует требованиям для азотной кислоты Р со следующим максимальным содержанием тяжелых металлов.

As не более 0,005 ppm.

Cd не более 0,005 ppm.

Cu не более 0,001 ppm.

Fe не более 0,02 ppm.

Hg не более 0,002 ppm.

Ni не более 0,005 ppm.

Pb не более 0,001 ppm.

Zn не более 0,01 ppm.

Акриламид. C_3H_5NO . (M_r 71,08). [79-06-1]. Проп-2-енамид.

Бесцветные или белого цвета хлопья или кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в этаноле безводном.

Температура плавления около 84 °С.

Акриламид-бисакриламида (29:1) 30% раствор.

290 г акриламида Р и 10 г метилен-бисакриламида Р растворяют в 1 л воды Р и фильтруют.

Акриламид-бисакриламида (36,5:1) 30% раствор.

292 г акриламида Р и 8 г метиленбис-акриламида Р растворяют в 1 л воды Р и фильтруют.

Акриловая кислота. $C_3H_4O_2$. (M_r 72,06). [79-10-7]. Проп-2-еновая кислота. Винилмуравьиная кислота.

Содержит не менее 99% $C_3H_4O_2$.

Стабилизирована 0,02% раствором монометилового эфира гидрохинона.

Едкая жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом. Легко полимеризуется в присутствии кислорода.

d_{20}^{20} около 1,05.

d_{20}^{20} около 1,421.

Температура кипения около 141 °С.

Температура плавления от 12 °С до 15 °С.

Аланин. $C_3H_7NO_2$. (M_r 89,1). [56-41-7].

Аланин содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (2S)-2-аминопропановой кислоты в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Хранят в защищенном от света месте.

в-Аланин. [107-95-9].

См. [3-Аминопропионовая кислота Р](#).

Алеуриновая кислота. $C_{16}H_{32}O_5$. (M_r 304,43). [533-87-9].

(9RS,10SR)-9,10,16-Тригидроксигексадекановая кислота.

Порошок белого или почти белого цвета, жирный на ощупь. Растворима в метаноле.

Температура плавления около 101 °С.

Ализарин S. $C_{14}H_7NaO_7 \cdot 5H_2O$. (M_r 360,27). [130-22-3].

Показатель Шульца N 1145.

Цветной индекс (С. I.) N 58005.

Натрия 1,2-дигидроксиантрахинон-3сульфоната моногидрат. Натрия 3,4-дигидрокси-9,10диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоната моногидрат.

Порошок оранжево-желтого цвета. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Ализарина S раствор.

Раствор 1 г/л.

Испытание на чувствительность. Реактив изменяет окраску от желтой до оранжево-красной при установлении титра 0,05 М раствора бария перхлората.

Изменение окраски. От желтой до фиолетовой в интервале pH 3,7 - 5,2.

Альбумин бычий. [9048-46-8]. Альбумин бычий сывороточный. Содержит около 96% белка.

Порошок от белого до светлого желтовато-коричневого цвета.

Вода [\(2.1.5.12\)](#). Не более 3,0%.

Определение проводят из 0,800 г альбумина бычьего.

Альбумин человека.

Сывороточный альбумин человека содержит не менее 96% альбумина.

Альбумина человека раствор. [9048-46-8].

Альбумина человека раствор представляет собой стерильный жидкий препарат из фракции белка плазмы, содержащий альбумин человека.

Прозрачная, немного вязкая жидкость желтого, янтарного или зеленого цвета или почти бесцветная.

Альбумина человека раствор Р1.

Альбумина человека раствор Р разводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р до концентрации белка 1 г/л. рН раствора доводят уксусной кислотой ледяной Р до значения 3,5 - 4,5.

Альдегиддегидрогеназа.

Фермент, полученный из хлебопекарских дрожжей, окисляет ацетальдегид в уксусную кислоту в присутствии никотинамидадениндинуклеотида, солей калия и тиолов при рН 8,0.

Альдегиддегидрогеназы раствор.

Количество альдегиддегидрогеназы Р, эквивалентное 70 единицам, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. Раствор стабилен в течение 8 ч при температуре 4 °С.

Алюминий. Al. (Ar 26,98). [7429-90-5].

Мягкий, ковкий металл белого или почти белого с голубоватым оттенком цвета в виде брусков, листов, порошка, ленты или проволоки. На воздухе образуется оксидная пленка, защищающая металл от коррозии.

Аналитической чистоты.

Алюминия-калия сульфат. $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. (Mr 474,4). [7784-24-9]. Квасцы.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

Гранулированный порошок или бесцветная, прозрачная, кристаллическая масса.

Хорошо растворим в воде, очень хорошо растворим в кипящей воде, растворим в глицерине, практически нерастворим в 96% этаноле.

Алюминия нитрат. $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. (Mr 375,13). [7784-27-2]. Нитрата алюминия нонагидрат.

Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96% этаноле, очень мало растворим в ацетоне.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Алюминия оксид безводный. Al_2O_3 . (Mr 101,96). [1344-28-1]. Оксид алюминия.

Алюминия оксид, состоящий из $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, обезвоженный и активированный нагреванием. Размер частиц от 75 мкм до 150 мкм.

Алюминия оксид основной.

Алюминия оксид безводный Р основной формы пригоден для хроматографических колонок.

pH (2.1.2.3). От 9 до 10.

Измеряют pH суспензии, полученной встряхиванием 1 г с 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р в течение 5 мин.

Алюминия оксид нейтральный. Оксид алюминия гидратированный.

Содержит не менее 47,0% и не более 60,0% Al_2O_3 (M_r 102,0).

Аморфный порошок белого или почти белого цвета.

Практически нерастворим в воде, растворяется в разбавленных минеральных кислотах и растворах щелочных гидроксидов.

Алюминия хлорид. $AlCl_3 \cdot 6H_2O$. (M_r 241,43). [7784-13-6]. Хлорида алюминия гексагидрат.

Содержит не менее 98,0% $AlCl_3 \cdot 6H_2O$.

Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета, гигроскопичен. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Алюминия хлорида раствор.

65,0 г алюминия хлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Прибавляют 0,5 г угля активированного Р, перемешивают в течение 10 мин и фильтруют. К фильтрату при непрерывном перемешивании прибавляют достаточное количество раствора 10 г/л натрия гидроксида Р (около 60 мл) до получения значения pH около 1,5.

Алюминия хлорида реактив.

2,0 г алюминия хлорида Р растворяют в 100 мл 5% (об/об) раствора уксусной кислоты ледяной Р в метаноле Р.

Амидо-черный 10В. $C_{22}H_{14}N_6Na_2O_9S_2$. (M_r 617). [1064-48-8].

Показатель Шульца N 299.

Цветной индекс (С. I.) N 20470.

Динатрия 5-амино-4-гидрокси-6-[(4-нитрофенил)азо]-3-(фенилазо)нафталин-2,7-дисульфонат.

Порошок от темно-коричневого до черного цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Амидо-черного 10В раствор.

Раствор 5 г/л амидо-черного 10В Р в смеси растворителей уксусная кислота Р - метанол Р (10:90).

б-Амилаза. 1,4- α -D-Глюкан-глюканогидролаза .

Порошок от белого до светло-коричневого цвета.

α -АМИЛАЗЫ раствор.

Раствор α -амилазы Р с активностью 800 ФАЕ (франко-американских единиц)/г.

Аминоазобензол. $C_{12}H_{11}N_3$. (M_r 197,24). [60-09-3]. 4-(Фенилазо)анилин.

Цветной индекс (С. I.) N 11000.

Игольчатые кристаллы коричневатого-желтого с голубоватым оттенком цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 128 °С.

2-Аминобензойная кислота. $C_7H_7NO_2$. (M_r 137,14). [118-92-3]. Антралиловая кислота.

Кристаллический порошок от белого до бледно-желтого цвета. Умеренно растворима в холодной воде, легко растворима в горячей воде, 96% этаноле и глицерине.

Растворы в 96% этаноле или эфире и, особенно, в глицерине обнаруживают фиолетовую флуоресценцию.

Температура плавления около 145 °С.

3-Аминобензойная кислота. $C_7H_7NO_2$. (M_r 137,14). [99-05-8].

Кристаллы белого или почти белого цвета. На воздухе водные растворы буреют.

Температура плавления около 174 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

4-Аминобензойная кислота. $C_7H_7NO_2$. (M_r 137,14). [150-13-0].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Мало растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле, практически не растворима в петролейном эфире.

Температура плавления около 187 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Прокаина гидрохлорид; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Хранят в защищенном от света месте.

4-Аминобензойной кислоты раствор.

1 г 4-аминобензойной кислоты Р растворяют в смеси 18 мл уксусной кислоты безводной Р, 20 мл воды Р и 1 мл фосфорной кислоты Р. Непосредственно перед использованием полученный раствор смешивают с ацетоном Р (2:3).

N-(4-Аминобензоил)-L-глутаминовая кислота. $C_{12}H_{14}N_2O_5$. (M_r 266,25). [4271-30-1]. (2S)-2-[(4-Аминобензоил)амино]пентандиовая кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления около 175 °С с разложением.

Аминобутанол. $C_4H_{11}NO$. (M_r 89,14). [5856-63-3]. 2-Аминобутанол.

Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,94.

n_D^{20} около 1,453.

Температура кипения около 180 °С.

6-Аминогексановая кислота. $C_6H_{13}NO_2$. (M_r 131,17). [60-32-2].

Бесцветные кристаллы. Легко растворима в воде, умеренно растворима в метаноле, практически не растворима в этаноле безводном.

Температура плавления около 205 °С.

Аминогидроксинафталинсульфоная кислота. $C_{10}H_9NO_4S$. (M_r 239,3). [116-63-2]. 4-Амино-3-гидроксинафталин-1-сульфоная кислота.

Игольчатые кристаллы белого или серого цвета, под действием света становятся розового цвета, особенно во влажном состоянии. Практически не растворима в воде и 96% этаноле, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов и горячих растворах натрия метабисульфита.

Хранят в защищенном от света месте.

Аминогидроксинафталинсульфоновой кислоты раствор.

Смешивают 5,0 г натрия сульфита безводного Р, 94,3 г натрия гидросульфита Р и 0,7 г аминогидроксинафталинсульфоновой кислоты Р. 1,5 г полученной смеси растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Срок хранения раствора 1 сут.

Аминогиппуровая кислота. $C_9H_{10}N_2O_3$. (M_r 194,2). [61-78-9]. (4-Аминобензамидо)уксусная кислота.

Порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 200 °С.

Аминогиппуровой кислоты реактив.

3 г фталевой кислоты Р и 0,3 г аминогиппуровой кислоты Р растворяют в 96% этаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Аминометилализариндиуксусная кислота. $C_{19}H_{15}NO_8 \cdot 2H_2O$. (M_r 421,4). [3952-78-1]. 2,2'[(3,4-дигидроксиантрахинон-3-ил)метилени-нитрило]диуксусной кислоты дигидрат.

Мелкокристаллический порошок светло-коричневато-желтого или оранжево-коричневого цвета. Практически не растворима в воде, растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 185 °С.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 10,0%.

Определение проводят из 1,000 г.

Аминометиллизариндиуксусной кислоты раствор.

0,192 г аминометиллизариндиуксусной кислоты Р растворяют в 6 мл свежеприготовленного 1 М раствора натрия гидроксида, прибавляют 750 мл воды Р, 25 мл сукцинатного буферного раствора с рН 4,6 Р и по каплям 0,5 М хлороводородной кислоты до изменения окраски раствора от фиолетово-красной до желтой (рН от 4,5 до 5), затем прибавляют 100 мл ацетона Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Аминометиллизариндиуксусной кислоты реактив.

Раствор А. 0,36 г церия нитрата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор В. 0,7 г аминометиллизариндиуксусной кислоты Р суспендируют в 50 мл воды Р, прибавляют до растворения около 0,25 мл раствора аммиака концентрированного Р, затем прибавляют 0,25 мл уксусной кислоты ледяной Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Раствор С. 6 г натрия ацетата Р растворяют в 50 мл воды Р, прибавляют 11,5 мл уксусной кислоты ледяной Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

К 33 мл ацетона Р прибавляют 6,8 мл раствора С, 1,0 мл раствора В, 1,0 мл раствора А и доводят объем полученного раствора водой Р до 50 мл.

Испытание на чувствительность. К 1,0 мл стандартного раствора фторида (10 ppm F) Р прибавляют 19,0 мл воды Р и 5,0 мл реактива аминометиллизариндиуксусной кислоты. Через 20 мин раствор становится синего цвета.

Срок хранения раствора 5 сут.

4-Аминометилбензойная кислота. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,16). [56-91-7].

Аминонитробензофенон. $C_{13}H_{10}N_2O_3$. (M_r 242,23). [1775-95-7]. 2-Амино-5-нитробензофенон.

Кристаллический порошок желтого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в тетрагидрофуране, мало растворим в метаноле.

Температура плавления около 160 °С.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 690 до 720. Определение проводят при длине волны 233 нм, используя раствор 0,01 г/л в метаноле Р.

Аминопиразолон. $C_{11}H_{13}N_3O$. (M_r 203,2). [83-07-8]. 4-Амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолин-5-он.

Игольчатые кристаллы или порошок светло-желтого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 108 °С.

Аминопиразолон раствор.

Раствор 1 г/л в буферном растворе с рН 9,0 Р.

Аминополиэфир. $C_{18}H_{36}N_2O_6$. (M_r 376,49). [23978-09-8]. 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диазабиглико[8,8]гексакозан.

Температура плавления от 70 °С до 73 °С.

3-Аминопропанол. C_3H_9NO . (M_r 75,11). [156-87-6]. 3-Аминопропан-1-ол. Пропаноламин.

Прозрачная бесцветная вязкая жидкость.

d_{20}^{20} около 0,99.

n_D^{20} около 1,461.

Температура плавления около 11 °С.

3-Аминопропионовая кислота. $C_3H_7NO_2$. (M_r 89,09). [107-95-9]. Аминопропановая кислота.
 β -Аланин.

Содержит не менее 99% $C_3H_7NO_2$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворима в воде, мало растворима в 96% этаноле, практически не растворима в ацетоне.

Температура плавления около 200 °С с разложением.

2-Аминофенол. C_6H_7NO . (M_r 109,13). [95-55-6].

Кристаллы светло-желтовато-коричневого цвета, быстро приобретают коричневый цвет.

Умеренно растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 172 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

3-Аминофенол. C_6H_7NO . (M_r 109,13). [591-27-5].

Кристаллы светло-желтовато-коричневого цвета. Умеренно растворим в воде.

Температура плавления около 122 °С.

4-Аминофенол. C_6H_7NO . (M_r 109,13). [123-30-8].

Содержит не менее 95% C_6H_7NO .

Кристаллический порошок белого цвета или под действием воздуха и света слегка окрашенный. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле безводном.

Температура плавления около 186 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

4-Аминофолиевая кислота. $C_{19}H_{20}N_8O_5$. (M_r 440,4). [54-62-6]. (2S)-2-[[4-[[[(2,4-Диаминоптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино]пентандиоевая кислота. N-[4-[[[(2,4-Диаминоптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]-L-глутаминовая кислота. Аминоптерин.

Порошок желтоватого цвета.

Температура плавления около 230 °С.

Аминохлорбензофенон. $C_{13}H_{10}ClNO$. (M_r 231,68). [719-59-5]. 2-Амино-5-хлорбензофенон.

Кристаллический порошок желтого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 97 °С.

Содержит не менее 95,0% $C_{13}H_{10}ClNO$.

Хранят в защищенном от света месте.

Аммиака раствор концентрированный. NH_3 . (M_r 17,03).

Аммиака раствор концентрированный содержит не менее 25,0% (м/м) и не более 30,0% (м/м) Аммиака.

Прозрачная бесцветная очень щелочная жидкость.

Смешивается с водой и 96% этанолом.

Аммиака раствор.

Содержит не менее 170 г/л и не более 180 г/л NH_3 (M_r 17,03).

67 г раствора аммиака концентрированного Р доводят водой Р до объема 100 мл.

d_{20}^{20} от 0,931 до 0,934.

Аммиака раствор Р, используемый в испытании на предельное содержание железа, должен выдерживать следующее дополнительное требование: 5 мл раствора аммиака Р выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 10 мл воды Р, 2 мл раствора 200 г/л лимонной кислоты Р, 0,1 мл тиогликолевой кислоты Р и раствора аммиака Р до щелочной реакции, доводят объем полученного раствора водой Р до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.

Хранят при температуре ниже 20 °С, защищая от атмосферного углерода диоксида.

Аммиака раствор разбавленный Р1.

Содержит не менее 100 г/л и не более 104 г/л NH_3 (M_r 17,03).

41 г раствора аммиака концентрированного Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Аммиака раствор разбавленный Р2.

Содержит не менее 33 г/л и не более 35 г/л NH_3 (M_r 17,03).

14 г раствора аммиака концентрированного Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Аммиака раствор разбавленный Р3.

Содержит не менее 1,6 г/л и не более 1,8 г/л NH_3 (M_r 17,03).

0,7 г раствора аммиака концентрированного Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Аммиака раствор разбавленный Р4.

Содержит не менее 8,4 г/л и не более 8,6 г/л NH_3 (M_r 17,03).

3,5 г раствора аммиака концентрированного Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Аммиака раствор, свободный от свинца.

Должен выдерживать испытания для раствора аммиака разбавленного Р1 и следующие дополнительные испытания.

К 20 мл раствора аммиака, свободного от свинца, прибавляют 1 мл раствора калия цианида, свободного от свинца, Р, доводят водой Р до объема 50 мл и добавляют 0,10 мл раствора натрия сульфида Р. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения, приготовленного без натрия сульфида.

Аммиака раствор концентрированный Р1.

Содержит не менее 30,0% (м/м) NH_3 (M_r 17,03).

Прозрачная бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} менее 0,892.

Количественное определение. 50,0 мл 1 М хлороводородной кислоты помещают в колбу с притертой пробкой, точно взвешивают, прибавляют 2 мл раствора аммиака концентрированного Р1 и снова взвешивают. Титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл смешанного раствора метилового красного Р.

1 мл 1 М хлороводородной кислоты соответствует 17,03 мг NH_3 .

Хранят при температуре не выше 20 °С, защищая от атмосферного углерода диоксида.

Аммония ацетат. $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$. (M_r 77,08). [631-61-8]. Ацетат аммония.

Бесцветные кристаллы, очень легко расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония ацетата раствор.

150 г аммония ацетата Р растворяют в воде Р, прибавляют 3 мл уксусной кислоты ледяной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Срок хранения 7 сут.

Аммония ванадат. NH_4VO_3 . (M_r 116,98). [7803-55-6]. Триоксованадат(V) аммония.

Кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого цвета. Мало растворим в воде, растворим в растворе аммиака разбавленном Р1.

Аммония ванадата раствор.

1,2 г аммония ванадата Р растворяют в 95 мл воды Р и доводят объем раствора серной кислотой Р до 100 мл.

Аммония гидрокарбонат. NH_4HCO_3 . (M_r 79,06). [1066-33-7]. Гидрокарбонат аммония.

Содержит не менее 99% NH_4HCO_3 .

Аммония гидрофосфат. $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. (M_r 132,06). [7783-28-0]. Гидрофосфатдиаммония.

Кристаллы или гранулы белого или почти белого цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

pH (2.1.2.3). Около 8. Измеряют pH раствора 200 г/л.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония дигидрофосфат. $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$. (M_r 115,03). [7722-76-1]. Дигидрофосфат аммония.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде.

pH (2.1.2.3). Около 4,2. Измеряют pH раствора 23 г/л.

(1R)-(-)-Аммония 10-камфоросульфат. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$. (M_r 249,3).

Содержит не менее 97,0% $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$.

$[\alpha]_D^{20}$ - 18 +/- 2. Определение проводят, используя раствор 50 г/л.

Аммония карбонат. [506-87-6]. Карбонат аммония.

Смесь аммония гидрокарбоната (NH_4HCO_3 , M_r 79,1) и аммония карбамата ($\text{NH}_2\text{COONH}_4$, M_r 78,1) в различных количественных соотношениях.

Полупрозрачная масса белого или почти белого цвета. Медленно растворим примерно в четырех частях воды. Разлагается в кипящей воде. Аммония карбонат в свободном состоянии выделяет не менее 30% (м/м) NH_3 (M_r 17,03).

Количественное определение. 2,00 г аммония карбоната растворяют в 25 мл воды Р, медленно прибавляют 50,0 мл 1 М хлороводородной кислоты и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового оранжевого Р.

1 мл 1 Р хлороводородной кислоты соответствует 17,03 мг NH_3 .

Хранят при температуре ниже 20 °С.

Аммония карбоната раствор.

Раствор 158 г/л.

Аммония карбоната раствор Р1.

20 г аммония карбоната Р растворяют в 20 мл раствора аммиака разбавленного Р1 и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Аммония молибдат. $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. (M_r 1235,9). [12054-85-2]. Гептамолибдата гексааммония тетрагидрат.

Бесцветные кристаллы или кристаллы от слегка желтоватого до зеленоватого цвета. Растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Аммония молибдата раствор.

Раствор 100 г/л.

Аммония молибдата раствор P2.

5,0 г аммония молибдата P растворяют при нагревании в 30 мл воды P, затем охлаждают и доводят pH раствором аммиака разбавленным P2 до значения 7,0, объем полученного раствора доводят водой P до 50 мл.

Аммония молибдата раствор P3.

Раствор А. 5 г аммония молибдата P растворяют при нагревании в 20 мл воды P.

Раствор В. Смешивают 150 мл 96% этанола P с 150 мл воды P. При охлаждении прибавляют 100 мл серной кислоты P.

Непосредственно перед использованием к раствору В прибавляют раствор А в соотношении 80:20.

Аммония молибдата раствор P4.

1,0 г аммония молибдата P растворяют в воде P, доводят тем же растворителем до объема 40 мл, прибавляют 3 мл хлороводородной кислоты P, 5 мл раствора хлорной кислоты P и доводят объем раствора ацетоном P до 100 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок хранения 1 мес.

Аммония молибдата раствор P5.

1,0 г аммония молибдата P растворяют в растворе 40,0 мл 15% (об/об) раствора серной кислоты P.

Раствор готовят ежедневно.

Аммония молибдата раствор P6.

К примерно 40 мл воды P осторожно прибавляют 10 мл серной кислоты P, перемешивают, охлаждают и доводят объем смеси водой P до 100 мл. Прибавляют 2,5 г аммония молибдата P и 1 г церия сульфата P, встряхивают в течение 15 мин до растворения.

Аммония молибдата реактив.

Последовательно смешивают по 1 объему раствора 25 г/л аммония молибдата P, раствора 100 г/л аскорбиновой кислоты P и раствора 294,5 г/л (H_2SO_4) серной кислоты P, затем прибавляют 2 объема воды P.

Срок хранения 1 сут.

Аммония молибдата реактив P1.

Смешивают 10 мл раствора 60 г/л динатрия арсената P, 50 мл раствора аммония молибдата P, 90 мл серной кислоты разбавленной P и доводят объем раствора водой P до 200 мл.

Хранят во флаконах из оранжевого стекла при температуре 37 °C в течение 24 ч.

Аммония молибдата реактив P2.

50 г аммония молибдата Р растворяют в 600 мл воды Р. К 250 мл холодной воды Р прибавляют 150 мл серной кислоты Р и охлаждают. Смешивают оба раствора.

Срок хранения 1 сут.

Аммония нитрат. NH_4NO_3 . (M_r 80,04). [6484-52-2]. Нитрат аммония.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония нитрат Р1.

Должен выдерживать требования для аммония нитрата Р и следующие дополнительные испытания.

Кислотность (2.1.2.4). Раствор должен иметь слабокислую реакцию.

Хлориды (2.1.4.4). Не более 100 ppm.

Определение проводят из 0,50 г.

Сульфаты (2.1.4.13). Не более 150 ppm.

Определение проводят из 1,0 г.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,05%.

Определение проводят из 1,0 г.

Аммония оксалат. $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 142,11). [6009-70-7]. Оксалата аммония моногидрат.

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Аммония оксалата раствор.

Раствор 40 г/л.

Аммония персульфат. $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$. (M_r 228,2). [7727-54-0]. Пероксодисульфат диаммония.

Кристаллический порошок или гранулы белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде.

Аммония пирролидиндитиокарбамат. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$. (M_r 164,29). [5108-96-3]. Аммония 1-пирролидинил-дитиоформиат.

Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Хранят в контейнере, содержащем небольшое количество аммония карбоната в полотняном мешочке.

Аммония рейнекат. $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NCS})_4(\text{NH}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 354,44). [13573-16-5]. Аммония диаминтетраakis(изотиоцианато)хромата(III) моногидрат.

Порошок или кристаллы красного цвета. Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде и 96% этаноле.

Аммония рейнеката раствор.

Раствор 10 г/л. Готовят непосредственно перед использованием.

Аммония сульфамат. $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{NH}_4$. (M_r 114,12). [7773-06-0]. Сульфамат аммония.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 130 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония сульфат. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. (M_r 132,14). [7783-20-2]. Сульфат диаммония.

Бесцветные кристаллы или гранулы белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в ацетоне и 96% этаноле.

pH (2.1.2.3). От 4,5 до 6,0.

Измеряют pH раствора 50 г/л в воде, свободной от углерода диоксида, Р.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,1%.

Аммония сульфида раствор.

К 120 мл раствора аммиака разбавленного Р1, насыщенного сероводородом Р, прибавляют 80 мл раствора аммиака разбавленного Р1. Готовят непосредственно перед использованием.

Аммония тиоцианат. NH_4SCN . (M_r 76,12). [1762-95-4]. Тиоцианат аммония.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония тиоцианата раствор.

Раствор 76 г/л.

Аммония формиат. CH_5NO_2 . (M_r 63,06). [540-69-2]. Формиат аммония.

Расплывающиеся кристаллы или гранулы. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления от 119 °С до 121 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Аммония хлорид. NH_4Cl . (M_r 53,49). [12125-02-9].

Аммония хлорид содержит не менее 99,0% и не более 100,5% NH_4Cl пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде.

Аммония хлорида раствор.

Раствор 107 г/л.

Аммония церия(IV) нитрат. $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. (M_r 548,2). [16774-21-3]. Гексанитрат диаммония-церия(IV).

Кристаллический порошок оранжево-желтого цвета или оранжевые прозрачные кристаллы. Растворим в воде.

Аммония церия(IV) сульфат. $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 633). [10378-47-9]. Тетрасульфата тетрааммония-церия(IV) дигидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы оранжевого-желтого цвета. Медленно растворим в воде.

Аммония цитрат. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$. (M_r 226,18). [3012-65-5]. Гидроцитрат диаммония.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

pH (2.1.2.3). Около 4,3.

Измеряют pH раствора 22,6 г/л.

Амоксицилина тригидрат. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. (M_r 419,4).

Амоксицилина тригидрат содержит не менее 95,0% и не более 102,0% (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло-[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты тригидрата в пересчете на безводную субстанцию.

Полусинтетический продукт, полученный из продукта ферментации.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Мало растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле, практически не растворим в жирных маслах. Растворяется в разбавленных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Анетол. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$. (M_r 148,20). [4180-23-8]. 1-Метокси-4-(пропен-1-ил)-бензол.

Кристаллическая масса белого или почти белого цвета при температуре от 20 °С до 21 °С, при температуре выше 23 °С - жидкость. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле безводном, растворим в этилацетате и петролейном эфире.

n_D^{25} около 1,56.

Температура кипения около 230 °С.

Анетол, применяемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло анисовое, используя анетол в качестве испытуемого раствора.

Удержание транс-анетола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 99,0% (время удерживания около 41 мин).

n-Анизидин. C_7H_9NO . (M_r 123,15). [104-94-9]. 4-Метоксианилин.

Содержит не менее 97,0% C_7H_9NO .

Кристаллы белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле безводном.

Вызывает раздражение кожи; сенсibilизатор.

Хранят в защищенном от света месте при температуре от 0 °С до 4 °С.

При хранении *n*-анизидин темнеет вследствие окисления. Окисленный *n*-анизидин может быть восстановлен и обесцвечен следующим образом: 20 г *n*-анизидина Р растворяют в 500 мл воды Р при температуре 75 °С, прибавляют 1 г натрия сульфита Р и 10 г угля активированного Р, перемешивают в течение 5 мин и фильтруют. Полученный фильтрат охлаждают и отстаивают при температуре около 0 °С не менее 4 ч, затем фильтруют. Полученные кристаллы промывают небольшим количеством воды Р, охлажденной до температуры 0 °С, и сушат в вакууме над фосфора(V) оксидом Р.

Анилин. C_6H_7N . (M_r 93,13). [62-53-3]. Бензоламин.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,02.

Температура кипения от 183 °С до 186 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Анилина гидрохлорид. C_6H_8ClN . (M_r 129,59). [142-04-1]. Гидрохлорид бензоламина.

Содержит не менее 97,0% C_6H_8ClN .

Кристаллы. Темнеет при воздействии воздуха и света.

Температура плавления около 198 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Анионообменная смола.

Смола в хлорированной форме, содержащая четвертичные аммониевые группы $[CH_2N^+(CH_3)_3]$, присоединенные к полимерной решетке, состоящей из полистирола, поперечносшитого 2% дивинилбензолом. Выпускают в виде гранул, размер которых должен быть указан в частной фармакопейной статье.

Смолу промывают на стеклянном фильтре (40) (2.1.2) 1 М раствором натрия гидроксида до отрицательной реакции на хлориды в промывном растворе, затем промывают водой Р до получения нейтральной реакции в промывной воде. Суспендируют в свежеприготовленной воде,

свободной от аммиака, Р и защищают от атмосферного углерода диоксида.

Анионообменная смола Р1.

Смола, содержащая четвертичные аммониевые группы $[\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]$, присоединенные к решетке, состоящей из метакрилата.

Анионообменная смола сильноосновная.

Гелеобразная смола в гидроксидной форме, содержащая четвертичные аммониевые группы $[\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]$, тип 1], присоединенные к полимерной решетке, состоящей из полистирола, поперечносшитого 8% дивинилбензолом.

Прозрачные гранулы коричневого цвета.

Размер частиц: от 0,2 мм до 1,0 мм.

Содержание влаги около 50%.

Полная обменная емкость. Не менее 1,2 мэкв/мл.

Анионообменная смола сильноосновная для хроматографии.

Смола с четвертичными аммониевыми группами, присоединенными к решетке латекса, поперечносшитого дивинилбензолом.

Анисовый альдегид. $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$. (M_r 136,15). [123-11-5]. 4-Метоксибензальдегид.

Маслянистая жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура кипения около 248 °С.

Анисовый альдегид, применяемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в условиях, указанных в частной фармакопейной статье Масло анисовое, используя анисовый альдегид в качестве испытуемого раствора.

Содержание анисового альдегида, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 99,0%.

Анисового альдегида раствор.

Последовательно смешивают 0,5 мл анисового альдегида Р, 10 мл уксусной кислоты ледяной Р, 85 мл метанола Р и 5 мл серной кислоты Р.

Анисового альдегида раствор Р1.

К 10 мл анисового альдегида Р прибавляют 90 мл 96% этанола Р, перемешивают и добавляют 10 мл серной кислоты Р и повторно перемешивают.

Антитромбин III. [90170-80-2].

Антитромбин III выделяют из плазмы человека хроматографически, используя гепарин-агарозную колонку. Удельная активность должна быть не менее 6 МЕ/мг.

Антитромбина III раствор Р1.

Антитромбин III Р обрабатывают в соответствии с указаниями производителя и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана натрия хлорида с рН 7,4 Р до активности 1 МЕ/мл.

Антитромбина III раствор Р2.

Антитромбин III Р обрабатывают в соответствии с указаниями производителя и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана натрия хлорида с рН 7,4 Р до активности 0,5 МЕ/мл.

Антитромбина III раствор Р3.

Антитромбин III Р обрабатывают в соответствии с указаниями производителя и разбавляют фосфатным буферным раствором с рН 6,5 Р до активности 0,3 МЕ/мл.

Антитромбина III раствор Р4.

Антитромбин III Р обрабатывают в соответствии с указаниями производителя и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-ЭДТА с рН 8,4 Р до активности 0,1 МЕ/мл.

Антитромбина III раствор Р5.

Антитромбин III Р обрабатывают в соответствии с указаниями производителя и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)амино-метана-ЭДТА с рН 8,4 Р1 до активности 0,125 МЕ/мл.

Антитромбина III раствор Р6.

Антитромбин III Р обрабатывают в соответствии с указаниями производителя и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)амино-метана-ЭДТА с рН 8,4 Р1 до активности 1,0 МЕ/мл.

Антрацен. $C_{14}H_{10}$. (M_r 178,22). [120-12-7].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в хлороформе.

Температура плавления около 218 °С.

Антрацен. $C_{14}H_{10}O$. (M_r 194,23). [90-44-8]. 9-(10Н)-Антраценон.

Кристаллический порошок светло-желтого цвета.

Температура плавления около 155 °С.

Апигенин. $C_{15}H_{10}O_5$. (M_r 270,24). [520-36-5]. 4',5,7-Тригидроксифлавонон.

Легкий порошок желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 310 °С с разложением.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Цветки римской ромашки, используя 10 мкл раствора 0,25 г/л в метаноле Р. В верхней трети хроматограммы должна обнаруживаться основная зона с желтовато-зеленой флуоресценцией.

Апигенина 7-глюкозид. $C_{21}H_{20}O_{10}$. (M_r 432,6). [578-74-5]. Апигетрин.
7-(β-D-глюкопиранозил-окси)-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-он .

Легкий порошок желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Температура плавления от 198 °С до 201 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Цветки римской ромашки, используя 10 мкл раствора 0,25 г/л в метаноле Р. На средней трети хроматограммы должна обнаруживаться основная зона с желтоватой флуоресценцией.

Апигенина 7-глюкозид, применяемый в жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Ромашки цветки.

Испытуемый раствор. 10,0 мг апегинина 7-глюкозида растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Содержание апегинина 7-глюкозида, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Апротинин. $C_{284}H_{432}N_{84}O_{79}S_7$. (M_r 6511). [9087-70-1].

Апротинин представляет собой полипептид, состоящий из цепи из 58 аминокислот. Он ингибирует стехиометрическую активность нескольких протеолитических ферментов, таких как химотрипсин, калликреин, плазмин и трипсин. Содержит не менее 3,0 ЕФЕ активности апротинина на миллиграмм в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок почти белого цвета, гигроскопичный.

Растворим в воде и в изотонических растворах, практически нерастворим в органических растворителях.

Арабиноза. $C_5H_{10}O_5$. (M_r 150,13). [87-72-9]. (3R,4S,5S)-тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетрол. L-Арабинопираноза. L-(+)-Арабиноза.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворима в воде.

$[\alpha]_D^{20}$ от +103 до +105. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в воде Р, содержащей около 0,05% NH_3 .

Арбутин. $C_{12}H_{16}O_7$. (M_r 272,25). [497-76-7]. Арбутозид. 4-Гидроксифенил- β -D-глюкопиранозид.

Мелкие блестящие игольчатые кристаллы белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, очень легко растворим в горячей воде, растворим в 96% этаноле.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Листья толокнянки. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Аргинин. $C_6H_{14}N_4O_2$. (M_r 174,2). [74-79-3].

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% (2S)-2-амино-5-гуанидинопентановой кислоты в

пересчете на сухую субстанцию.

Представляет собой продукт ферментации или белковый гидролизат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы, гигроскопичный.

Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Аргон. Ar. (Ar 39,95). [7440-37-1].

Содержит не менее 99,995% (об/об) Ar.

Углерода монооксид (ОФС "Углерода монооксид", Метод I). Не более 0,6 ppm (об/об).

На титрование должно быть израсходовано не более 0,5 мл 0,002 М раствора натрия тиосульфата после прохождения 10 л аргона Р при скорости потока 4 л/ч.

Аргон Р1. Ar. (Ar 39,95). [7440-37-1].

Содержит не менее 99,99990% (об/об) Ar.

Аргон для хроматографии. Ar. (Ar 39,95). [7440-37-1].

Содержит не менее 99,95% (об/об) Ar.

Аскорбиновая кислота. C₆H₈O₆. (Mr 176,1). [50-81-7].

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% (5R)-5-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5H)-она.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы, изменяющие цвет под действием воздуха и влаги.

Легко растворима в воде, умеренно растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 190 °С с разложением.

Аскорбиновой кислоты раствор.

50 мг аскорбиновой кислоты Р растворяют в 0,5 мл воды Р и доводят объем раствора диметилформамидом Р до 50 мл.

Аспарагиновая кислота. C₄H₇NO₄. (Mr 133,1). [56-84-8].

Содержит не менее 98,5% и не более 101,5% (2S)-2-аминобутандиновой кислоты в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Малорастворима в воде, практически не растворима в спирте. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

L-Аспартил-L-фенилаланин. C₁₃H₁₆N₂O₅. (Mr 280,28). [13433-09-5]. (S)-3-Амино-N-[(S)-1-карбоксо-2-фенилэтил]-янтарная кислота.

Порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления около 210 °С с разложением.

Ацеталь. $C_6H_{14}O_2$. (M_r 118,17). [105-57-7]. Ацетальдегида диэтилацеталь. 1,1-Диэтоксиэтан.

Прозрачная бесцветная, летучая жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,824.

n_D^{20} около 1,382.

Температура кипения около 103 °С.

Ацетальдегид. C_2H_4O . (M_r 44,05). [75-07-0]. Этаналь.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,788.

n_D^{20} около 1,332.

Температура кипения около 21 °С.

Ацетилацетамид. $C_4H_7NO_2$. (M_r 101,1). [5977-14-0]. 3-Оксобутанамид.

Температура плавления от 53 °С до 56 °С.

Ацетилацетон. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,12). [123-54-6]. 2,4-Пентандион.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета, легко воспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96% этанолом и уксусной кислотой ледяной.

n_D^{20} от 1,452 до 1,453.

Температура кипения от 138 °С до 140 °С.

Ацетилацетона реактив Р1.

К 100 мл раствора аммония ацетата Р прибавляют 0,2 мл ацетилацетона Р.

Ацетилацетона реактив Р2.

0,2 мл ацетилацетона Р, 3 мл уксусной кислоты ледяной Р и 25 г аммония ацетата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

N-Ацетил-ε-капролактама . $C_8H_{13}NO_2$. (M_r 155,19). [1888-91-1]. N-Ацетилгексан-6-лактама.

Бесцветная жидкость. Смешивается с этанолом безводным.

d_{20}^{20} около 1,100.

n_D^{20} около 1,489.

Температура кипения около 135 °С.

N-Ацетилнейраминовая кислота. $C_{11}H_{19}NO_9$. (M_r 309,27). [131-48-6]. O-Сиаловая кислота.

Игольчатые кристаллы белого или почти белого цвета. Растворима в воде и метаноле, мало растворима в этаноле безводном, практически не растворима в ацетоне.

$[\alpha]_D^{20}$ около 36. Определение проводят, используя раствор 10 г/л.

Температура плавления около 186 °С с разложением.

Ацетилтирозина этиловый эфир. $C_{13}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$. (M_r 269,29). [36546-50-6]. N-Ацетил-L-тирозина этилового эфира моногидрат. Этил-(S)-2-ацетамидо-3-(4-гидроксифенил)пропаната моногидрат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета; пригоден для количественного определения химоотрипсина.

$[\alpha]_D^{20}$ от +21 до +25. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в 96% этаноле Р.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 60 до 68. Определение проводят при длине волны 278 нм в 96% этаноле Р.

Ацетилтирозина этилового эфира 0,2 М раствор.

0,54 г ацетилтирозина этилового эфира Р растворяют в 96% этаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

N-Ацетилтриптофан. $C_{13}H_{14}N_2O_3$. (M_r 246,26). [1218-34-4]. 2-Ацетиламино-3-(индол-3-ил)пропановая кислота.

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 205 °С.

Количественное определение. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Триптофан.

Испытуемый раствор. 10,0 мг растворяют в смеси растворителей ацетонитрил Р - вода Р (10:90) и доводят объем раствора той же смесью до 100,0 мл.

Содержание N-ацетилтриптофана, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 99,0%.

Ацетилхлорид. C_2H_3ClO . (M_r 78,50). [75-36-5].

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Разлагается в воде и 96% этаноле, смешивается с этиленхлоридом.

d_{20}^{20} около 1,10.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 49 °С до 53 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Ацетилхолина хлорид. $C_7H_{16}ClNO_2$. (M_r 181,66). [60-31-1].

Кристаллический порошок. Очень легко растворим в холодной воде и 96% этаноле,

разлагается в горячей воде и растворах щелочей.

Хранят при температуре -20 °С.

Ацетилэвгенол. $C_{12}H_{14}O_3$. (M_r 206,24). [93-28-7]. 2-Метокси-4-(2-пропенил)фенилацетат.

Маслянистая жидкость желтого цвета. Легко растворим в 96% этаноле, практически не растворим в воде.

n_D^{20} около 1,521.

Температура кипения от 281 °С до 282 °С.

Ацетилэвгенол, применяемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло гвоздичное, используя ацетилэвгенол в качестве испытуемого раствора.

Содержание ацетилэвгенола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Ацетон. C_3H_6O . (M_r 58,08). [67-64-1].

Ацетон представляет собой пропанон. Прозрачная, бесцветная, летучая жидкость. Смешивается с водой, 96% спиртом. Пары огнеопасны.

Ацетонитрил. C_2H_3N . (M_r 41,05). [75-05-8]. Метилцианид. Этаннитрил.

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и метанолом.

d_{20}^{20} около 0,78.

n_D^{20} около 1,344.

Раствор 100 г/л ацетонитрила имеет нейтральную реакцию по лакмусовой бумаге.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 80 °С до 82 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Ацетонитрил, используемый для спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Максимум 0,01.

Определение проводят в области длин волн от 255 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Ацетонитрил для хроматографии.

См. [Ацетонитрил Р](#).

Ацетонитрил, используемый в хроматографии, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Максимум 0,01.

Определение проводят при длине волны 240 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Содержание (2.1.2.27). Не менее 99,8%.

Ацетонитрил Р1.

Должен выдерживать требования для ацетонитрила Р и следующие дополнительные требования.

Содержание. Не менее 99,9% C_2H_3N .

Оптическая плотность (2.1.2.24). Не более 0,01.

Измеряют при длине волны 200 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Барбалоин. $C_{21}H_{22}O_9 \cdot H_2O$. (M_r 436,4). [1415-73-2]. Алоин.
1,8-Ди-гидрокси-3-гидроксиметил-10-β-D-глюкопиранозил-10H-антрацен-9-он .

Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы от желтого до темно-желтого цвета, под действием воздуха и света темнеет. Умеренно растворим в воде и 96% этаноле, растворим в ацетоне, растворах аммиака и гидроксидов щелочных металлов.

Значения $E_{1\text{ см}}^{1\%}$:

- около 192 при длине волны 269 нм;
- около 226 при длине волны 296,5 нм;
- около 259 при длине волны 354 нм.

Определение проводят, используя в качестве растворителя метанол Р в пересчете на безводное вещество.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Кора крушины; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Барбитал. $C_8H_{12}N_2O_3$. (M_r 184,2). [57-44-3].

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 5,5-диэтилпиримидин-2,4,6 (1Н, 3Н, 5Н) - триона в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы белого или почти белого цвета.

Слабо растворим в воде, растворим в кипящей воде и в спирте, образует водорастворимые соединения с щелочными гидроксидами, карбонатами и с аммиаком.

Барбитал натрий. $C_8H_{11}N_2NaO_3$. (M_r 206,2). [144-02-5]. Натриевое производное 5,5-диэтил-1Н,3Н,5Н-пиримидин-2,4,6-триона.

Содержит не менее 98,0% $C_8H_{11}N_2NaO_3$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Барбитуровая кислота. $C_4H_4N_2O_3$. (M_r 128,09). [67-52-7]. 1Н,3Н,5Н-Пиримидин-2,4,6-трион.

Порошок белого или почти белого цвета. Мало растворима в воде, легко растворима в кипящей воде и разбавленных кислотах.

Температура плавления около 253 °С.

Бария ацетат. $C_4H_6BaO_4$. (M_r 255,42). [543-80-6]. Ацетат бария.

Порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

d_{20}^{20} 2,47.

Бария гидроксид. $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$. (M_r 315,47). [12230-71-6]. Гидроксида бария октагидрат.

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде. Ядовит.

Бария гидроксида раствор.

Раствор 47,3 г/л.

Бария карбонат. BaCO_3 . (M_r 197,34). [513-77-9]. Карбонат бария.

Порошок или рыхлая масса белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде. Ядовит.

Бария нитрат. $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$. (M_r 261,3). [10022-31-8]. Нитрат бария.

Кристаллы или кристаллический порошок, легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле и ацетоне.

Температура плавления около 590 °С.

Бария сульфат. BaSO_4 . (M_r 233,4). [7727-43-7].

Порошок белого или почти белого цвета, тонкий, не содержит твердые частицы.

Практически не растворим в воде и органических растворителях. Очень мало растворим в кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бария хлорид. $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 244,3). [10326-27-9]. Хлорида бария дигидрат.

Бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле. Ядовит.

Бария хлорида раствор Р1.

Раствор 61 г/л.

Бария хлорида раствор Р2.

Раствор 36,5 г/л.

Бензальдегид. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$. (M_r 106,1). [100-52-7].

Бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,05.

n_D^{20} около 1,545.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 177 °С до 180 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Хранят в защищенном от света месте.

Бензил. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$. (M_r 210,2). [134-81-6]. Дифенилэтандион.

Кристаллический порошок желтого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле, этилацетате и толуоле.

Температура плавления 95 °С.

Бензилбензоат. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}$. (M_r 212,2). [120-51-4].

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% фенилметилбензоата.

Бесцветные или почти бесцветные кристаллы или бесцветная или почти бесцветная маслянистая жидкость.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Перуанский бальзам, используя 20 мкл 0,3% (об/об) раствора в этилацетате Р. После опрыскивания и нагревания на хроматограмме должна обнаруживаться основная полоса с R_f около 0,8.

Бензиловый спирт. C_7H_8O . (M_r 08,1). [100-51-6]. Фенилметанол.

Содержит не менее 98,0% и не более 100,5% C_7H_8O .

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом, с жирными и эфирными маслами.

Относительная плотность от 1,043 до 1,049.

Бензилпенициллина натриевая соль. $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$. (M_r 356,4). [69-57-8].

Содержит не менее 95,0% и не более 102,0% натрия (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[[фенилацетил)амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата в пересчете на сухую субстанцию.

Субстанция продуцируется ростом некоторых штаммов *Penicilliumnotatum* или родственных организмов.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле, практически не растворим в метиленхлориде.

2-Бензилпиридин. $C_{12}H_{11}N$. (M_r 169,2). [101-82-6].

Содержит не менее 98,0% $C_{12}H_{11}N$.

Жидкость желтого цвета.

Температура плавления от 13 °С до 16 °С.

4-Бензилпиридин. $C_{12}H_{11}N$. (M_r 169,2). [2116-65-6].

Содержит не менее 98,0% $C_{12}H_{11}N$.

Жидкость желтого цвета.

Температура плавления от 72 °С до 78 °С.

Бензилциннамат. $C_{16}H_{14}O_2$. (M_r 238,3). [103-41-3]. Бензил-3-фенил-проп-2-енат.

Бесцветные или желтоватого цвета кристаллы. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 39 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Перуанский бальзам, используя 20 мкл раствора 3 г/л в этилацетате Р. После опрыскивания и нагревания на хроматограмме должна

обнаруживаться основная полоса с R_f около 0,6.

Бензоиларгинина этилового эфира гидрохлорид. $C_{15}H_{23}ClN_4O_3$. (M_r 342,8). [2645-08-1]. N-Бензоил-L-аргинина этилового эфира гидрохлорид. Этил-(S)-2-бензамидо-5-гуанидиновалерата гидрохлорид.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде и этаноле безводном.

$[\alpha]_D^{20}$ от -15 до -18. Определение проводят, используя раствор 10 г/л.

Температура плавления около 129 °С.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 310 до 340. Определение проводят при длине волны 227 нм, используя раствор 0,01 г/л.

N-Бензоил-L-пролил-L-фенилаланил-L-аргинина 4-нитроанилида ацетат. $C_{35}H_{42}N_8O_8$. (M_r 703).

Бензоилхлорид. C_7H_5ClO . (M_r 140,6). [98-88-4].

Бесцветная слезоточивая жидкость. Разлагается в воде и 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 1,21.

Температура кипения около 197 °С.

Бензол. C_6H_6 . (M_r 78,1). [71-43-2].

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура кипения около 80 °С.

Бензоин. $C_{14}H_{12}O_2$. (M_r 212,3). [579-44-2]. 2-Гидрокси-1,2-дифенил-этанон.

Кристаллы слегка желтоватого цвета. Очень мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в горячем 96% этаноле.

Температура плавления около 137 °С.

Бензойная кислота. $C_7H_6O_2$. (M_r 122,1). [65-85-0].

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% бензолкарбоновой кислоты.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Малорастворима в воде, растворима в кипящей воде, легко растворима в 96% этаноле и жирных маслах.

Бензофенон. $C_{13}H_{10}O$. (M_r 182,2). [119-61-9]. Дифенилметанон.

Кристаллы в виде призм. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 48 °С.

1,4-Бензохинон. $C_6H_4O_2$ (M_r 108,1). [106-51-4]. Циклогекса-2,5-диен-1,4-дион.

Содержит не менее 98,0% $C_6H_4O_2$.

Бензэтония хлорид. $C_{27}H_{42}ClNO_2 \cdot H_2O$. (M_r 466,1). [121-54-0]. Бензил-диметил[2-[2-[4-(1,1,3,3-тетраметил-бутил)фенокси]этокси]этил]аммония хлорида моногидрат.

Мелкий порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 163 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Бергаптен. $C_{12}H_8O_4$. (M_r 216,2). [484-20-8]. 5-Метоксипсорален.

Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле, мало растворим в уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления около 188 °С.

Бетулин. $C_{30}H_{50}O_2$. (M_r 442,7). [473-98-3]. Луп-20(39)-ен-3 β ,28-диол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления от 248 °С до 251 °С.

Бисбензимида. $C_{25}H_{27}Cl_3N_6O \cdot 5H_2O$. (M_r 624). [23491-44-3]. 4-[5-[5-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензимидазол-2-ил]бензимидазол-2-ил]фенола тригидрохлорида пентагидрат.

Бисбензимида основной раствор.

5 мг бисбензимида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Хранят в темном месте.

Бисбензимида рабочий раствор.

Непосредственно перед использованием 100 мкл основного раствора бисбензимида Р доводят фосфатным забуференным физиологическим раствором с рН 7,4 Р до объема 100 мл.

Биурет. $C_2H_5N_3O_2$. (M_r 103,1). [108-19-0].

Кристаллы белого или почти цвета, гигроскопические. Растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Температура плавления от 188 °С до 190 °С с разложением.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Биуретовый реактив.

1,5 г меди(II) сульфата пентагидрата Р и 6,0 г калия-натрия тартрата Р растворяют в 500 мл воды Р, прибавляют 300 мл раствора 100 г/л натрия гидроксида Р, свободного от карбонатов, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл и перемешивают.

Бифенил. $C_{12}H_{10}$. (M_r 154,2). [92-52-4].

Температура плавления от 68 °С до 70 °С.

Блокирующий раствор.

10% (об/об) раствор уксусной кислоты Р.

Бора трифторид. BF_3 . (M_r 67,8). [7637-07-2]. Трифторид бора.

Бесцветный газ.

Бора трифторида раствор в метаноле.

Раствор 140 г/л бора трифторида Р в метаноле Р.

Бора трихлорид. BCl_3 . (M_r 117,2). [10294-34-5]. Трихлорид бора.

Бесцветный газ. Бурно реагирует с водой. Используют в виде растворов в подходящих растворителях (2-хлорэтанол, метилхлорид, гексан, гептан, метанол).

n_D^{20} около 1,420.

Температура кипения около 12,6 °С.

Предостережение. Токсичен, вызывает коррозию.

Бора трихлорида раствор в метаноле.

Раствор 120 г/л BCl_3 в метаноле Р.

Хранят в защищенном от света месте при температуре -20 °С преимущественно в ампулах.

Борная кислота. H_3BO_3 . (M_r 61,8). [10043-35-3].

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% H_3BO_3 .

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, блестящие пластины бесцветные, жирные на ощупь или кристаллы белого или почти белого цвета.

Растворима в воде, 96% этаноле, легко растворима в кипящей воде и 85% глицерине.

Борнеол. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$. (M_r 154,3). [507-70-0]. эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол.

Бесцветные кристаллы. Легко возгоняется, практически не растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

Температура плавления около 208 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель G Р. На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл раствора 1 г/л в толуоле Р. Хроматографируют в хлороформе Р. Когда фронт растворителя пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором анисового альдегида Р, используя 10 мл на пластинку площадью 200 мм², сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 10 мин. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Борнилацетат. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$. (M_r 196,3). [5655-61-8]. эндо-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илацетат.

Бесцветные кристаллы или бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в

96% этаноле.

Температура плавления около 28 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P. На линию старта хроматографической пластинки наносят 10 мкл раствора 2 г/л в толуоле P. Хроматографируют в хлороформе P. Когда фронт растворителя пройдет 10 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе и опрыскивают раствором анисового альдегида P, используя 10 мл на пластинку площадью 200 мм², сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 10 мин. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Бриллиантовый синий. [6104-59-2].

См. Кислотный синий 83 P.

Бром. Br₂. (M_r 159,8). [7726-95-6].

Дымящаяся жидкость коричневатого-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 3,1.

Брома раствор.

30 г брома P и 30 г калия бромиды P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Бромная вода.

3 мл брома P встряхивают со 100 мл воды P до насыщения.

Хранят над избытком брома P в защищенном от света месте.

Бромная вода P1.

0,5 мл брома P встряхивают со 100 мл воды P.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок хранения 7 сут.

5-Бром-2'-дезоксиуридин. $C_9H_{11}BrN_2O_5$. (M_r 307,1). [59-14-3].
5-Бром-1-(2-дезокси-β-d-эритро-пентофуранозил)-1H,3H-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления около 194 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной статье Йодоксиуридин (0669); наносят 5 мкл раствора 0,25 г/л; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Бромелайны. [37189-34-7].

Концентрат протеолитических ферментов, полученный из *Ananas comosus* Merr.

Порошок тускло-желтого цвета.

Активность: 1 г бромелайнов должен высвобождать около 1,2 г аминного азота из раствора желатина Р в течение 20 мин при температуре 45 °С и рН 4,5.

Бромелайнов раствор.

Раствор 10 г/л бромелайнов Р в смеси растворителей фосфатный буферный раствор с рН 5,5 Р - раствор 9 г/л натрия хлорида Р (1:9).

Бромоводородная кислота 30%. [10035-10-6].

30% бромоводородная кислота в уксусной кислоте ледяной Р.

Перед вскрытием содержимое осторожно дегазируют.

Бромоводородная кислота разбавленная.

5,0 мл 30% бромоводородной кислоты Р помещают во флаконы из темного стекла, укупоривают в атмосфере аргона Р полиэтиленовыми пробками и хранят в защищенном от света месте.

Непосредственно перед использованием прибавляют 5,0 мл уксусной кислоты ледяной Р и перемешивают.

Хранят в темном месте.

Бромоводородная кислота 47%.

47% (м/м) кислота бромоводородная в воде Р.

Бромоводородная кислота разбавленная Р1.

Содержит 7,9 г/л HBr.

16,81 г 47% кислоты бромоводородной Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Бромкрезоловый зеленый. $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$. (M_r 698). [76-60-8]. 3',3'',5',5''-Тетрабром-м-крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2,6-дибром-3-метилфенол)-S,S-диоксид.

Порошок белого с коричневатым оттенком цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромкрезолового зеленого раствор.

50 мг бромкрезолового зеленого Р растворяют в 0,72 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% этанола Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,2 мл раствора бромкрезолового зеленого; появляется синее окрашивание, которое должно перейти в зеленое при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М хлороводородной кислоты.

Изменение окраски. От желтой до синей в интервале рН 3,6 - 5,2.

Бромкрезолового зеленого и метилового красного раствор.

0,15 г бромкрезолового зеленого Р и 0,1 г метилового красного Р растворяют в 180 мл этанола безводного Р и доводят объем раствора водой Р до 200 мл.

Бромкрезоловый пурпурный. $C_{21}H_{16}Br_2O_5S$. (M_r 540,2). [115-40-2]. 3',3''-Дибром-о-крезол-сульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бенз-оксатиол-3-илиден)бис(2-бром-6-метилфенол)-S,S-диоксид.

Порошок розоватого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромкрезолового пурпурного раствор.

50 мг бромкрезолового пурпурного Р растворяют в 0,92 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% этанола Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность.

К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,2 мл раствора бромкрезолового пурпурного и 0,05 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется синевато-фиолетовое окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М хлороводородной кислоты.

Изменение окраски. От желтой до синевато-фиолетовой в интервале рН 5,2 - 6,8.

Бромтимоловый синий. $C_{27}H_{28}Br_2O_5S$. (M_r 624). [76-59-5]. 3',3''-Дибромтимолсульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2-бром-6-изопропил-3-метилфенол)-S,S-диоксид.

Порошок от красновато-розового до коричневатого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромтимолового синего раствор Р1.

50 мг бромтимолового синего Р растворяют в смеси 4 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% этанола Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,3 мл раствора бромтимолового синего Р1; появляется желтое окрашивание, которое должно перейти в синее при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Изменение окраски. От желтой до синей в интервале рН 5,8 - 7,4.

Бромтимолового синего раствор Р2.

Раствор 10 г/в диметилформамиде Р.

Бромтимолового синего раствор Р3.

К 0,1 г бромтимолового синего Р прибавляют 3,2 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида и 5 мл этанола (90%, об/об) Р, нагревают до растворения, полученный раствор охлаждают и доводят этанолом (90%, об/об) Р до объема 250 мл.

Бромтимолового синего раствор Р4.

100 мг бромтимолового синего Р растворяют в смеси равных объемов 96% этанола и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл. При необходимости фильтруют.

БКФ (BRP) индикатора раствор.

0,1 г бромтимолового синего Р, 20 мг метилового красного Р и 0,2 г фенолфталеина Р растворяют в 96% этаноле Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл и фильтруют.

Бромфеноловый синий. $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$. (M_r 670). [115-39-9]. 3',3'',5',5''-Тетрабромфенол-сульфон-фталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис(2,6-дибромфенол)-S,S-диоксид.

Порошок светлого оранжево-желтого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле, легко растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Бромфенолового синего раствор.

0,1 г бромфенолового синего Р растворяют в смеси 1,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% этанола Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,05 мл раствора бромфенолового синего и 0,05 мл 0.1 М хлороводородной кислоты; появляется желтое окрашивание, которое должно перейти в синевато-фиолетовое при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Изменение окраски. От желтой до синевато-фиолетовой в интервале pH 2,8 - 4,4.

Бромфенолового синего раствор Р1.

50 мг бромфенолового синего Р растворяют при осторожном нагревании в 3,73 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 100 мл.

Бромфенолового синего раствор Р2.

0,2 г бромфенолового синего Р растворяют при нагревании в 3 мл 0.1 М раствора натрия гидроксида и 10 мл 96% этанола Р; полученный раствор охлаждают и доводят 96% этанолом Р до объема 100 мл.

Бруцин. $C_{23}H_{26}N_2O_4$. (M_r 394,5). [357-57-3]. 2,3-Диметоксистрихнидин-10-он. 2,3-Диметоксистрихинин.

Бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 178 °С.

Бутанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [71-36-3]. Бутан-1-ол.

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,81.

Температура кипения от 116 °С до 119 °С.

2-Бутанол Р1. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [78-92-2]. Бутан-2-ол. втор-Бутиловый спирт.

Содержит не менее 99,0% $C_4H_{10}O$.

Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,81.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 99 °С до 100 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Изопропиловый спирт.

Бутиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73,14). [109-73-9]. Бутан-1-амин.

Перегоняют и используют в течение 1 мес.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

n_D^{20} около 1,401.

Температура кипения около 78 °С.

трет-Бутиламин. [75-64-9].

См. 1,1-Диметилэтиламин Р.

Бутилацетат. $C_6H_{12}O_2$. (M_r 116,16). [123-86-4].

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,88.

n_D^{20} около 1,395.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 123 °С до 126 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Бутилацетат Р1.

Содержание бутилацетата, определенное методом газовой хроматографии, должно быть не менее 99,5%.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,883.

n_D^{20} около 1,395.

Бутанол. Не более 0,2%. Определение проводят методом газовой хроматографии.

н-Бутилформиат. Не более 0,1%. Определение проводят методом газовой хроматографии.

н-Бутилпропионат. Не более 0,1%. Определение проводят методом газовой хроматографии.

Вода. Не более 0,1%.

Бутилборная кислота. $C_4H_{11}BO_2$. (M_r 101,94). [4426-47-5].

Содержит не менее 98% $C_4H_{11}BO_2$.

Температура плавления от 90 °С до 92 °С.

трет-Бутилгидропероксид. $C_4H_{10}O_2$. (M_r 90,12). [75-91-2]. 1,1-Диметилэтилгидропероксид.

Воспламеняющаяся жидкость. Растворим в органических растворителях.

d_{20}^{20} около 0,898.

n_D^{20} около 1,401.

Температура плавления 35 °С.

Бутилгидрокситолуол. $C_{15}H_{24}O$. (M_r 220,4). [128-37-0].

Бутилгидрокситолуол представляет собой 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол.

Кристаллический порошок белого или желтовато-белого цвета.

Практически не растворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, легко растворим в спирте и растительных маслах.

Бутилированный гидрокситолуол. [128-37-0].

См. [Бутилгидрокситолуол Р](#).

трет-Бутилметилвый эфир. [1634-04-4].

См. 1,1-Диметилэтилметилвый эфир Р.

Бутилпарагидроксibenзоат. $C_{11}H_{14}O_3$. (M_r 194,2). [94-26-8].

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% бутил-4-гидроксibenзоата.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метаноле.

Бутиролактон. $C_4H_6O_2$. (M_r 86,09). [96-48-0]. Дигидро-2(3Н)-фуранон. γ -Бутиролактон.

Маслянистая жидкость. Смешивается с водой, растворим в метаноле.

n_D^{25} около 1,435.

Температура кипения около 204 °С.

Валереновая кислота. $C_{15}H_{22}O_2$. (M_r 234,33). [3569-10-6]. (2E)-3-[(4S, 7R, 7aR)-3,7-Диметил-2,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-4-ил]-2-метилпроп-2-еновая кислота.

Температура кипения от 134 °С до 138 °С.

Валериановая кислота. $C_5H_{10}O_2$. (M_r 102,13). [109-52-4]. Пентановая кислота.

Бесцветная жидкость. Растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,94.

n_D^{20} около 1,409.

Температура кипения около 186 °С.

Ванилин. $C_8H_8O_3$. (M_r 152,1). [121-33-5].

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы белого или слегка желтоватого цвета.

Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метаноле. Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Ванилина реактив.

К 100 мл раствора 10 г/л ванилина Р в 96% этаноле Р осторожно по каплям прибавляют 2 мл серной кислоты Р.

Срок хранения 2 сут.

Ванилина раствор в кислоте фосфорной.

1,0 г ванилина Р растворяют в 25 мл 96% этанола Р, прибавляют 25 мл воды Р и 35 мл фосфорной кислоты Р.

Винная кислота. $C_4H_6O_6$. (M_r 150,1). [87-69-4].

Содержит не менее 99,5% и не более 101,0% (2R,3R)-2,3-дигидроксибутандионовой кислоты в пересчете на сухую субстанцию.

Субстанция является продуктом природного происхождения, полученной путем экстракции в процессе виноделия.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Очень хорошо растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле.

Винилацетат. $C_4H_6O_2$. (M_r 86,09). [108-05-4]. Этилацетат.

d_{20}^{20} около 0,930.

Температура кипения около 72 °С.

2-Винилпиридин. C_7H_7N . (M_r 105,14). [100-69-6].

Жидкость желтого цвета. Смешивается с водой.

d_{20}^{20} около 0,97.

n_D^{20} около 1,549.

1-Винилпирролидин-2-он. C_6H_9NO . (M_r 111,14). [88-12-0]. 1-Этенилпирролидин-2-он.

Содержит не менее 99,0% C_6H_9NO .

Прозрачная бесцветная жидкость.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,1%. Определение проводят из 2,5 г, используя в качестве растворителя смесь 50 мл метанола безводного Р и 10 мл бутиролактона Р.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27).

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка кварцевая капиллярная размером 30 м x 0,5 мм, покрытая слоем макроглола 20 000 Р.

- газ-носитель гелий для хроматографии Р;

- температура:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0 - 1	80
	1 - 12	80 -> 190
	12 - 27	190
Устройство для ввода проб		190

Хроматографируют 0,3 мкл испытуемого вещества, регулируя скорость потока газа-носителя таким образом, чтобы время удерживания пика, соответствующего 1-винилпирролидин-2-ону, составляло около 17 мин.

Винилполимер октадецилсилильный для хроматографии. Сополимер винилового спирта с октадецилсиланом в виде частиц сферической формы (5 мкм). Содержит 17% углерода.

Винилхлорид. C_2H_3Cl . (M_r 62,50). [75-01-4].

Бесцветный газ. Мало растворим в органических растворителях.

Висмута нитрат основной. $4BiNO_3(OH)_2 \cdot BiO(OH)$. (M_r 1462). [1304-85-4].

Порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде.

Висмута нитрат основной Р1.

Содержит не менее 71,5% и не более 74,0% висмута (Bi) и не менее 14,5%, но не более 16,5% нитрата в пересчете на азота пентоксид (N_2O_5).

Висмута нитрата основного раствор.

5 г висмута нитрата основного Р1 растворяют в смеси 8,4 мл азотной кислоты Р и 50 мл воды Р, доводят объем раствора водой Р до 250 мл и фильтруют при необходимости.

Кислотность. К 10 мл прибавляют 0,05 мл раствора метилового оранжевого Р; окраска раствора должна измениться при прибавлении от 5,0 мл до 6,25 мл 1 М раствора натрия гидроксида.

Вода. Н₂О. (M_r 18,02). [7732-18-5].

Вода очищенная, предназначенная для приготовления лекарственных средств, кроме стерильных и апиrogenных, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Вода высокоочищенная. Н₂О. (M_r 18,02).

Вода высокого биологического качества, предназначенная для приготовления лекарственных средств, кроме случаев использования Воды для инъекций.

Получают из воды питьевой путем двойного обратного осмоса в сочетании с другими подходящими методами, например, ультрафильтрацией и деионизацией. Необходимо надлежащее содержание и техническое обслуживание системы очистки воды.

Для обеспечения надлежащего качества воды высокоочищенной используют валидированные методики и проводят регулярный контроль электропроводимости и микробиологической чистоты в процессе производства.

Хранят и используют в условиях, обеспечивающих предотвращение роста микроорганизмов и любых других контаминаций.

Вода Р1.

Готовят из воды дистиллированной Р путем многократной дистилляции. Перед использованием удаляют углерода диоксид кипячением в колбе для дистилляции из силикатного или боросиликатного стекла в течение 15 мин, охлаждают. Допускается использование другого подходящего метода. При первом использовании желательно применять ранее использованную в испытании колбу для дистилляции или наполненную водой Р и автоклавированной при температуре 121 °С в течение 1 ч. Непосредственно перед использованием 50 мл воды Р нейтрализуют по метиловому красному раствору Р, т.е. окраска должна быть оранжево-красной (не красно-фиолетовой или желтой), соответствующее значению рН 5,5 +/- 0,1 при добавлении 0,05 мл метилового красного раствора Р1.

Электропроводимость, определенная кондуктометрически при температуре 25 °С, не более 1 мкСм·см⁻¹ (см. [Вода](#)).

Вода дистиллированная.

Вода Р, полученная путем дистилляции.

Вода дистиллированная деионизированная.

Деионизированная вода Р, полученная путем дистилляции с сопротивлением не менее 0,18 МОм·м.

Вода для инъекций. Н₂О. (M_r 18,02).

Вода, предназначенная в качестве растворителя для приготовления лекарственных

препаратов парентеральных (вода для инъекций нерасфасованная или для растворения или разведения субстанций и лекарственных препаратов парентеральных перед использованием (вода для инъекций стерильная).

Вода для хроматографии.

Деионизированная вода Р с удельным сопротивлением не менее 0,18 МОм·м, полученная путем дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса или другим подходящим способом, с использованием воды, соответствующей установленным требованиям уполномоченного органа к питьевой воде. Качество воды должно быть таким, чтобы при использовании ее в хроматографии не наблюдались значительные мешающие пики или потеря чувствительности. При изократическом элюировании с УФ-детектированием при низких длинах волн (т.е. менее 230 нм) с испарительными детекторами (например, детектором светорассеяния, детектором частиц, детектором заряженного аэрозоля) или масс-спектрометрическими детекторами или при градиентном элюировании может потребоваться использование воды с общим содержанием органического углерода не более 5 мкг/кг.

Вода, свободная от аммиака.

К 100 мл воды Р прибавляют 0,1 мл серной кислоты Р, перегоняют, используя прибор для определения Температурных пределов перегонки (2.1.2.11), отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.

Вода, свободная от нитратов.

К 100 мл воды Р прибавляют несколько миллиграммов калия перманганата Р и бария гидроксида Р; перегоняют, используя прибор для определения Температурных пределов перегонки (2.1.2.11), отбрасывают первые 10 мл и собирают следующие 50 мл.

Вода, свободная от углерода диоксида.

Воду Р кипятят в течение нескольких минут, защищая от атмосферного воздействия при охлаждении и хранении, или деионизированная вода Р с сопротивлением не менее 0,18 МОм·м.

Вода, свободная от частиц.

Воду Р фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Водород для хроматографии. Н₂. (M_r 2,016). [1333-74-0].

Содержит не менее 99,95% (об/об) Н₂.

Водорода пероксида раствор концентрированный. [7722-84-1].

Водорода пероксида раствор (30%) содержит не менее 29,0% (м/м) и не более 31,0% (м/м) Н₂О₂ (M_r 34,01).

Один объем субстанции соответствует приблизительно 110 объемам кислорода. Может быть добавлен подходящий стабилизатор.

Бесцветная прозрачная жидкость.

Водорода пероксида раствор разбавленный. [7722-84-1].

Водорода пероксида раствор (3%) содержит не менее 2,5% (м/м) и не более 3,5% (м/м) Н₂О₂ (M_r 34,01).

Один объем данного раствора соответствует приблизительно 10 объемам кислорода. Может быть добавлен подходящий стабилизатор.

Бесцветная прозрачная жидкость.

Восстанавливающая смесь.

Для получения однородной смеси последовательно смешивают предварительно измельченные реактивы: 20 мг калия бромида Р, 0,5 г гидразина сульфата Р и 5 г натрия хлорида Р.

Галактоза. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180,16). [59-23-4]. D-(+)-Галактоза.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворима в воде.

$[\alpha]_D^{20}$ от +79 до +81. Определение проводят, используя раствор 100 г/л в воде Р, содержащей около 0,05% NH_3 .

1,6-Галактозилгалактоза. $C_6H_{22}O_{11}$. (M_r 342,30). [5077-31-6].
6-О-β-D-Галактопиранозил-D-галактопираноза .

Порошок белого или почти белого цвета.

Галактуроновая кислота. $C_6H_{10}O_7$. (M_r 194,14). [685-73-4]. D-(+)-галактуроновая кислота.
(2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-Тетрагидрокси-6-оксо-гексановая кислота.

$[\alpha]_D^{20}$ около + 53. Определение проводят, используя раствор 100 г/л.

Галловая кислота. $C_7H_6O_5 \cdot H_2O$. (M_r 188,13). [5995-86-8]. 3,4,5-Тригидроксибензойной кислоты моногидрат.

Кристаллический порошок или длинные игольчатые кристаллы, бесцветные или слегка желтоватого цвета. Растворима в воде, легко растворима в горячей воде, 96% этаноле и глицерине. Галловая кислота теряет кристаллизационную воду при температуре 120 °С.

Температура плавления около 260 °С с разложением.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Листья толокнянки; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гарпагозид. $C_{24}H_{30}O_{11}$. (M_r 494,5).

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, очень гигроскопичен. Растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления от 117 °С до 121 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гваязулен. $C_{15}H_{18}$. (M_r 198,30). [489-84-9]. 1,4-Диметил-7-изопропилазулен.

Кристаллы темно-синего цвета или жидкость синего цвета. Очень мало растворим в воде, смешивается с жирными и эфирными маслами и жидким парафином, умеренно растворим в 96% этаноле, растворим в растворе 500 г/л серной кислоты и 80% (м/м) кислоте фосфорной с образованием бесцветного раствора.

Температура плавления около 30 °С.

Хранят в защищенном от света и воздуха месте.

Гваяковая смола.

Смола, полученная из сердцевины дерева *Guaiacum officinale* L. и *Guaiacum sanctum* L. Твердые, гладкие фрагменты красновато-коричневого или зеленовато-коричневатого цвета, блестят на изломе.

Гексадиметрина бромид. (C₁₃H₃₀Br₂N)_n. [28728-55-4]. 1,5-Диметил-1,5-диазаундекаметилениполиметобромид. Поли(1,1,5,5-тетраметил-1,5-азониундекаметиленидибромид).

Аморфный порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичен. Растворим в воде.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гексакозан. C₂₆H₅₄. (M_r 366,70). [630-01-3].

Бесцветные или белого или почти белого цвета хлопья.

Температура плавления около 57 °С.

2,2',2'',6,6',6''-Гекса(1,1-диметилэтил)-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилени]трифенол. C₅₄H₇₈O₃. (M_r 775). 2,2',2'',6,6',6''-Гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилени]трифенол.

Кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне, мало растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 144 °С.

Гексаметилдисилазан. C₆H₁₉NSi₂. (M_r 161,39). [999-97-3].

Прозрачная бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} около 0,78.

n_D^{20} около 1,408.

Температура кипения около 125 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гексаметилентетрамин. C₆H₁₂N₄. (M_r 140,19). [100-97-0]. Гексамин. 1,3,5,7-Тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-декан.

Бесцветный кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде.

Гексан. C₆H₁₄. (M_r 86,18). [110-54-3].

Бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с этанолом безводным.

d_{20}^{20} от 0,659 до 0,663.

n_D^{20} от 1,375 до 1,376.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 67 °С до 69 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Гексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее испытание.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Максимум 0,01. Определение проводят в области длин волн от 260 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Гексиламин. $C_6H_{15}N$ (M_r 101,19). [111-26-2]. Гексан-1-амин.

Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,766.

n_D^{20} около 1,418.

Температура кипения от 127 °С до 131 °С.

Гелий для хроматографии. Не. (A_r 4,003). [7440-59-7].

Содержит не менее 99,995% (об/об) Не.

Гемоглобин. [9008-02-0].

Азот. От 15% до 16%.

Железо. От 0,2% до 0,3%.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 2%.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 1,5%.

Гемоглобина раствор.

2 г гемоглобина Р помещают в стакан вместимостью 250 мл, прибавляют 75 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р2 и перемешивают до полного растворения. Доводят рН 1 М хлороводородной кислотой до 1,6 +/- 0,1. Полученный раствор переносят в колбу вместимостью 100 мл с помощью хлороводородной кислоты разбавленной Р2 и прибавляют 25 мг тиомерсала Р.

Готовят ежедневно при температуре 5 +/- 3 °С; перед использованием доводят рН до 1,6.

Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Гепарин. [9041-08-1]. Гепарин натрия.

Субстанция, содержащая натриевую соль сульфатированного гликозаминогликана из тканей млекопитающих. Получают субстанцию как из легочной ткани крупного рогатого скота, так и из слизистой оболочки кишечника свиней, крупного рогатого скота или овец. При полном гидролизе субстанции образуется D-глюкозамин, кислота D-глюкуроновая, кислота L-идуроновая, кислота уксусная и кислота серная. Субстанция имеет характерное свойство замедлять свертывание крови. Активность должна быть не менее 180 МЕ/мг в пересчете на сухую субстанцию.

Гигроскопичный порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде.

Гепариназа I. [9025-39-2]. Гепаринлиаза (ЕС 4.2.2.7).

Фермент из *Flavobacteriumheparinum*, расщепляющий с элиминированием полисахариды, содержащие (1 -> 4)-связанные остатки D-глюкуроната или L-идуроната и (1 -> 4)-связанные остатки 2-сульфамино-2-дезоксиглюкозы, с образованием олигосахаридов с 4-дезоксиглюко-4-энуранозильными группами на невосстанавливающихся концах.

Гепариназа II. [149371-12-0].

Фермент из *Flavobacteriumheparinum*, вызывающий деполимеризацию сульфированных полисахаридных цепей, содержащих (1 -> 4)-связи между остатками гексозамина и кислоты уроновой (остатков идуроновой и глюкуроновой кислот). В результате реакции образуются олигосахариды (главным образом дисахариды), содержащие ненасыщенные уроновые кислоты.

Гепариназа III. [37290-86-1]. Гепаринсульфатлиаза.

Фермент из *Flavobacteriumheparinum*, вызывающий деполимеризацию избирательно сульфированных полисахаридных цепей, содержащих (1 -> 4)-связи между остатками гексозамина и кислоты уроновой с образованием олигосахаридов (главным образом дисахариды), содержащих ненасыщенные уроновые кислоты.

Гептан. C₇H₁₆. (M_r 100,2). [142-82-5].

Бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с этанолом безводным.

d_{20}^{20} от 0,683 до 0,686.

n_D^{20} от 1,387 до 1,388.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 97 °С до 98 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Геранилацетат. C₁₂H₂₀O₂. (M_r 196,3). [105-87-3]. (E)-3,7-Диметилонкта-2,6-диен-1-ил-ацетат.

Бесцветная или слабо желтого цвета жидкость, со слабым запахом розы и лаванды.

Геранилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло цветков померанца, используя геранилацетат в качестве испытуемого раствора.

Содержание геранилацетата, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Гиалуронидазы разбавитель.

0,140 г желатина гидролизованного Р растворяют при температуре 37 °С в 200 мл смеси равных объемов фосфатного буферного раствора с рН 6,4 Р и воды Р.

Срок хранения 2 ч.

Гидразина сульфат. $\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. (M_r 130,12). [10034-93-2]. Сульфат гидразина.

Бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в холодной воде, растворим в горячей воде (50 °С) и легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Мышьяк (2.1.4.2, метод А). Не более 1 ppm.

Определение проводят из 1,0 г.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,1%.

Гидрокортизона ацетат. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$. (M_r 404,5). [50-03-3].

Гидрокортизона ацетат содержит не менее 97,0% и не более 102,0% 11 β ,17-дигидрокси-3,20-диоксопрегна-4-ен-21-ила ацетата в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Практически не растворим в воде, мало растворим в безводном этаноле и метилхлориде.

Гидроксиламина гидрохлорид. NH_4ClO . (M_r 69,5). [5470-11-1].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Гидроксиламина гидрохлорида раствор Р2.

2,5 г гидроксиламина гидрохлорида Р растворяют в 4,5 мл горячей воды Р, прибавляют 40 мл 96% этанола Р, 0,4 мл раствора бромфенолового синего Р2 и достаточное количество 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового до получения зеленовато-желтого окрашивания, доводят объем раствора 96% этанолом Р до 50,0 мл.

Гидроксиламина раствор спиртовый.

3,5 г гидроксиламина гидрохлорида Р растворяют в 95 мл этанола (60%, об/об) Р, прибавляют 0,5 мл раствора 2 г/л метилового оранжевого Р в этаноле (60%, об/об) Р и достаточное количество 0,5 М раствора калия гидроксида в спирте (60%, об/об) до получения четкого желтого окрашивания раствора, доводят этанолом (60%, об/об) Р до объема 100 мл.

Гидроксиламина раствор щелочной.

Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы раствора 139 г/л гидроксиламина гидрохлорида Р и раствора 150 г/л натрия гидроксида Р.

Гидроксиламина раствор щелочной Р1.

Раствор А. 12,5 г гидроксиламина гидрохлорида Р растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Раствор В. 12,5 г натрия гидроксида Р растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы растворов А и В.

4-Гидроксибензойная кислота. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$. (M_r 138,12). [99-96-7].

Кристаллы. Очень мало растворима в воде, очень легко растворима в 96% этаноле, растворима в ацетоне.

Температура плавления от 214 °С до 215 °С.

4-Гидроксиизофталевая кислота. $C_8H_6O_5$. (M_r 182,13). [636-46-4]. 4-Гидроксибензол-1,3-дикарбоновая кислота.

Игольчатые или в виде пластинок кристаллы. Очень мало растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 314 °С с разложением.

Гидроксиметилфурфурол. $C_6H_6O_3$. (M_r 126,11). [67-47-0]. 5-Гидроксиметилфурфурол.

Игольчатые кристаллы. Легко растворим в воде, ацетоне и 96% этаноле.

Температура плавления около 32 °С.

Гидроксинафтолового синего натриевая соль. $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{11}S_3$. (M_r 620,5). [63451-35-4]. Тринатрия 2,2'-дигидрокси-1,1'-азонафталин-3',4,6'-трисульфонат.

12-Гидроксистеариновая кислота. $C_{18}H_{36}O_2$. (M_r 300,48). [106-14-9]. 12-Гидроксиоктадекановая кислота.

Порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления от 71 °С до 74 °С.

5-Гидроксиурацил. $C_4H_4N_2O_3$. (M_r 128,09). [496-76-4]. Изобарбитуровая кислота. Пиримидин-2,4,5-триол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления около 310 °С с разложением.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Фторурацил; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно с R_f около 0,3.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Гидроксихинолин. C_9H_7NO . (M_r 145,16). [148-24-3]. 8-Гидроксихинолин. Кинолин-8-ол.

Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне, 96% этаноле и разбавленных минеральных кислотах.

Температура плавления около 75 °С.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,05%.

Гидрохинон. $C_6H_6O_2$. (M_r 110,11). [123-31-9]. Бензол-1,4-диол.

Бесцветные или белого цвета, игольчатые, мелкие кристаллы, темнеющие под действием воздуха и света. Растворим в воде, 96% спирте.

Температура плавления около 173 °С.

Хранят в защищенном от света и воздуха месте.

Гидрохинона раствор.

0,5 г гидрохинона Р растворяют в воде Р, прибавляют 20 мкл серной кислоты Р и доводят водой Р до объема 50 мл.

Гиосциамина сульфат. $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S \cdot 2H_2O$. (M_r 713). [620-61-1]. Бис-[(1R,3r,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил (2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат]сульфата дигидрат.

Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные иглы.

Очень легко растворим в воде, умеренно растворим или растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 203 °С с разложением.

Гиосцина гидробромид. $C_{17}H_{22}BrNO_4 \cdot 3H_2O$. (M_r 438,3). [6533-68-2]. (1R, 2R, 4S, 5S, 7s)-9-метил-3-оксо-9-азотрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нон-7-ил(2S)-3-гидрокси-2-фенилпропаноат гидробромида тригидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{17}H_{22}BrNO_4$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Гиперозид. $C_{21}H_{20}O_{12}$. (M_r 464,4). 2-(3,4-Дигидроксифенил)-3- β -D-галактопиранозилокси-5,7-дигидроксихромен-4-он .

Игольчатые кристаллы светло-желтого цвета. Растворим в метаноле.

Температура плавления около 240 °С с разложением.

Абсорбция (2.1.2.24). Раствор в метаноле Р имеет два максимума поглощения при длинах волн 25 м и 364 нм.

Гипоксантин. $C_5H_4N_4O$. (M_r 136,11). [68-94-0]. 1-Н-Пурин-6-он.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде, растворим в разбавленных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов, разлагается, не плавясь, при температуре около 150 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Меркаптопурин; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гипофосфита реактив.

10 г натрия гипофосфита Р растворяют при слабом нагревании в 20 мл воды Р и доводят объем раствора хлороводородной кислотой Р до 100 мл, отстаивают и декантируют или фильтруют через стекловату.

Гистамина дигидрохлорид. $C_5H_9N_3 \cdot HCl$ (M_r 184,1). [56-92-8]. 2-(1Н-Имидазол-4-ил)этан-1-амина дигидрохлорид.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_5H_{11}Cl_2N_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% спирте.

Гистамина раствор.

Раствор 9 г/л натрия хлорида Р, содержащий 0,1 мкг/мл гистамина фосфата или гистамина дигидрохлорида в пересчете на гистамин-основание.

Гистидина гидрохлорид моногидрат. $C_6H_1 \cdot ClN_3O_2 \cdot H_2O$. (M_r 209,6). [123333-71-1]. (RS)-2-Амино-3-(имидазол-4-ил)пропановой кислоты гидрохлорида моногидрат.

Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок. Растворим в воде.

Температура плавления около 250 °С с разложением.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Гистамина дигидрохлорид; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гитоксин. $C_{41}H_{64}O_{14}$. (M_r 781). [4562-36-1]. Гликозид Digitalis 3β (О-2,6-Дидезокси- β -D-рибо-гексопиранозил-(14)-О-2,6-дидезокси- β -D-purpureaL. рибогексопиранозил-(14)-2,6-дидезокси- β -D-рибо-гексопиранозилокси)-14,16 β -дигидрокси-5 β ,14 β -кард-20(22)енолид.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде и большинстве органических растворителей, растворим в пиридине.

$[\alpha]_D^{20}$ от +20 до +24. Определение проводят, используя раствор 5 г/л в смеси равных объемов хлороформа Р и метанола Р.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Листья наперстянки; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Гликолевая кислота. $C_2H_4O_3$. (M_r 76,05). [79-14-1]. 2-Гидроксиуксусная кислота.

Кристаллы. Растворима в воде, ацетоне, 96% этаноле и метаноле.

Температура плавления около 80 °С.

Глиоксальгидроксианил. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. (M_r 240,26). [1149-16-2]. Глиоксаль-бис(2-гидроксианил).

Кристаллы белого или почти белого цвета. Растворим в горячем 96% этаноле.

Температура плавления около 200 °С.

Глиоксаля раствор. [107-22-2].

Содержит около 40% (м/м) глиоксаля.

Количественное определение. 1,000 г раствора глиоксаля помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 20 мл раствора 70 г/л гидроксиламина гидрохлорида Р и 50 мл воды Р, выдерживают в течение 30 мин и титруют 1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски раствора от красной до зеленой, используя в качестве индикатора 1 мл смешанного раствора метилового красного Р. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 29,02 мг глиоксаля ($C_2H_2O_2$).

Глицерин. $C_3H_8O_3$. (M_r 92,1). [56-81-5].

Содержит не менее 98,0% (м/м) и не более 101,0% (м/м) пропан-1,2,-триола в пересчете на безводную субстанцию.

Сиропобразная, маслянистая на ощупь, бесцветная или почти бесцветная прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Смешивается с водой и 96% этанолом, малорастворим в ацетоне, практически не растворим в жирных и эфирных маслах.

Глицерин (85%).

Водный раствор пропан-1,2,3-триола, содержащий не менее 83,5% (м/м) и не более 88,5% (м/м) пропан-1,2,3-триола ($C_3H_8O_3$, M_r 92,1).

Сиропобразная, маслянистая на ощупь, бесцветная или почти бесцветная, прозрачная жидкость. Очень гигроскопичен.

Смешивается с водой и 96% этанолом, мало растворим в ацетоне, практически не растворим в жирных и эфирных маслах.

Глицин. $C_2H_5NO_2$. (M_r 75,1). [56-40-6].

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% 2-аминоуксусной кислоты в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Глицирретовая кислота. $C_{30}H_{46}O_4$. (M_r 470,7). [471-53-4]. Глицирретиновая кислота. 12,13-Дидегидро-3 β -гидрокси-11-оксоолеан-30-овая кислота.

Смесь α и β -глицирретовых кислот, в которой преобладает β -изомер.

Порошок от белого до желтовато-коричневатого цвета. Практически не растворима в воде, растворима в этаноле безводном и уксусной кислоте ледяной.

$[\alpha]_D^{20}$ от +145 до +155. Определение проводят, используя раствор 10,0 г/л в этаноле безводном Р.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄ Р, суспензию которого готовят, используя 0,25% (об/об) раствор фосфорной кислоты Р. На хроматографическую пластинку наносят 5 мкл раствора 5 г/л кислоты глицирретовой в смеси равных объемов хлороформа Р и метанола Р. Хроматографируют в смеси растворителей метанол Р - хлороформ Р (5:95). Когда фронт растворителей пройдет 10 см, хроматограмму просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться темное пятно (R_F около 0,3), соответствующее кислоте β -глицирретовой, и меньшее пятно (R_F около 0,5), соответствующее кислоте α -глицирретовой. Пластинку опрыскивают раствором анисового альдегида Р и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 10 мин. Оба пятна должны быть окрашены в синевато-фиолетовый цвет; между ними допускается наличие меньшего пятна синевато-фиолетового цвета.

Глутаминовая кислота. $C_5H_9NO_4$. (M_r 147,1). [56-86-0].

Содержит не менее 98,5% и не более 100,5% (2S)-2-аминопентандиновой кислоты в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворима в кипящей воде, умеренно растворима в холодной воде, практически не растворима в уксусной кислоте, ацетоне и спирте.

Глутаровый альдегид. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,1). [111-30-8].

Маслянистая жидкость. Растворим в воде.

n_D^{25} около 1,434.

Температура кипения около 188 °С.

Глутаровая кислота. $C_5H_8O_4$. (M_r 132,12). [110-94-1]. Пентандиоевая кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Глюкоза. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180,2). [50-99-7].

Содержит не менее 97,5% и не более 102,0% D-глюкопиранозы в пересчете на безводную субстанцию. Получают из крахмала.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворима в воде, очень мало растворима в 96% этаноле.

Глюкозамина гидрохлорид. $C_6H_{14}ClNO_5$. (M_r 215,6). [66-84-2]. D-Глюкозамина гидрохлорид.

Кристаллы. Растворим в воде.

$[\alpha]_D^{20} +100$, снижающееся до +47,5 через 30 мин. Определение проводят, используя раствор 100 г/л в воде Р.

D-Глюкуроновая кислота. $C_6H_{10}O_7$. (M_r 194,14). [6556-12-3].

Содержит не менее 96,0% $C_6H_{10}O_7$ в пересчете на сухое вещество, высушенное в вакууме (2.1.2.31). Растворима в воде и 96% этаноле.

Обнаруживает мутаротацию: $[\alpha]_D^{24} + 11,7 \rightarrow +36,3$.

Количественное определение. 0,150 г растворяют при перемешивании в метаноле безводном Р в атмосфере азота и титруют 0,1 М раствором тетрабутиламмония гидроксида потенциометрически (2.1.2.19), защищая раствор от воздействия атмосферного углерода диоксида во время растворения и титрования.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония-гидроксида соответствует 19,41 мг $C_6H_{10}O_7$.

Гольмия(III) оксид. Ho_2O_3 . (M_r 377,86). [12055-62-8]. Оксид гольмия(III).

Порошок желтоватого цвета. Практически не растворим в воде.

Гольмия перхлората раствор.

Раствор 40 г/л гольмия оксида Р в растворе 141 г/л ($HClO_4$) хлорной кислоты Р.

Гуанидина гидрохлорид. CH_5N_3HCl . (M_r 95,53). [50-01-1]. Гидрохлорид гуанидина.

Кристаллический порошок. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Гуанин. $C_5H_5N_5O$. (M_r 151,13). [73-40-5]. 2-Амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-он.

Аморфный порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, малорастворим в 96% этаноле, растворим в растворах аммиака и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Гуммиарабик.

Затвердевающая на воздухе, клейкая масса, выделяемая из естественных или специально сделанных надрезов ствола и ветвей акации *Acaciasenegal*L. Willd. (син. *Senegalia Senegal* (L.) Britton), других видов *Acacia* африканского происхождения и *AcaciaseyalDelile*.

Гуммиарабик почти полностью, но очень медленно в течение 2 ч растворим в двойном от его массы объеме воды. На поверхности остаются очень маленькие кусочки растительных частиц. Полученная жидкость бесцветная или желтоватая, плотная, вязкая, клейкая, просвечивающаяся и имеющая слабокислую реакцию по синей лакмусовой бумаге.

Практически нерастворим в 96% этаноле.

Гуммиарабика раствор.

100 г гуммиарабика Р растворяют в 1000 мл воды Р при перемешивании механической мешалкой в течение 2 ч. Центрифугируют с ускорением около 2000g в течение 30 мин до получения прозрачного раствора.

Хранят в полиэтиленовых контейнерах вместимостью около 250 мл при температуре от 0 °С до -20 °С.

Дантрон. $C_{14}H_8O_4$. (M_r 240,21). [117-10-2]. 1,8-Дигидроксиантрахин. 1,8-Дигидроксиантрацен-9,10-дион.

Кристаллический порошок оранжевого цвета. Практически нерастворим в воде, слабо растворим в этаноле (96%), растворим в растворах щелочных гидроксидов.

Температура плавления около 195 °С.

Дейтерия оксид. 2H_2O . (M_r 20,03). [7789-20-0]. Вода дейтерированная. Степень дейтерирования не менее 99,7%.

d_{20}^{20} около 1,11.

n_D^{20} около 1,328.

Температура кипения около 101 °С.

Дейтерированная уксусная кислота. $C_2^2H_4O_2$. (M_r 64,08). [1186-52-3]. Тетрадейтероуксусная кислота. Уксусная-d₃ кислота-d. Степень дейтерирования не менее 99,7%.

d_{20}^{20} около 1,12.

n_D^{20} около 1,368.

Температура кипения около 115 °С. Температура плавления около 16 °С.

Дейтерированный ацетон. $C_3^2H_6O$. (M_r 64,12). [666-52-4]. Ацетон-d₆. (2H_6)-Ацетон.

Степень дейтерирования не менее 99,5%. Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой, диметилформамидом, этанолом и метанолом.

d_{20}^{20} около 0,87.

n_D^{20} около 1,357.

Температура кипения около 55 °С.

Вода и дейтерия оксид. Не более 0,1%.

Дейтерированный диметилсульфоксид. $C_2^2H_6OS$. (M_r 84,17). [2206-27-1]. (2H_6)-Диметилсульфоксид. Диметилсульфоксид-d₆.

Степень дейтерирования не менее 99,8%.

Вязкая практически бесцветная сильно гигроскопичная жидкость. Растворим в воде, ацетоне и этаноле безводном.

d_{20}^{20} около 1,18.

Температура плавления около 20 °С.

Вода и дейтерия оксид. Не более 0,1%.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дейтерированный метанол. C^2H_4O . (M_r 36,07). [811-98-3]. (2H_4)-Метанол. Метанол-d.

Степень дейтерирования не менее 99,8%. Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96% этанолом и метиленхлоридом.

d_{20}^{20} около 0,888.

n_D^{20} около 1,326.

Температура кипения около 65,4 °С.

Дейтерированный хлороформ. C^2HCl_3 . (M_r 120,38). [865-49-6]. (2H_4)-Хлороформ. Хлороформ-d.

Степень дейтерирования не менее 99,7%. Прозрачная бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96% этанолом. Может быть стабилизирован серебряной фольгой.

d_{20}^{20} около 1,51.

n_D^{20} около 1,445.

Температура кипения около 60 °С.

Вода и дейтерия оксид. Не более 0,05%.

Декан. $C_{10}H_{22}$. (M_r 142,28). [124-18-5].

Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде.

n_D^{20} около 1,411.

Температура кипения около 174 °С.

Деканол. $C_{10}H_{22}O$. (M_r 158,28). [112-30-1]. Декан-1-ол.

Вязкая жидкость, затвердевающая при температуре 6 °С. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

n_D^{20} около 1,436.

Температура кипения около 230 °С.

Декстран 2000 синий. [9049-32-5].

Готовят из декстрана, имеющего среднюю молекулярную массу $2 \cdot 10^6$, введением

полициклического хромофора, окрашивающего вещество в синий цвет. Степень замещения 0,017. Высушивают при замораживании. Быстро и полностью растворяется в воде Р и водных солевых растворах.

Раствор 1 г/л в фосфатном буферном растворе с pH 7 Р имеет максимум поглощения (2.1.2.24) при длине волны 280 нм.

Декстран поперечно-сшитый для хроматографии Р2.

Гранулы шарообразной формы, пригодны для разделения пептидов и белков с молекулярными массами от $15 \cdot 10^2$ до $30 \cdot 10^3$. Сухие гранулы имеют диаметр от 20 мкм до 80 мкм.

Декстран поперечно-сшитый для хроматографии Р3.

Гранулы шарообразной формы, пригодны для разделения пептидов и белков с молекулярными массами от $4 \cdot 10^3$ до $15 \cdot 10^4$. Сухие гранулы имеют диаметр от 40 мкм до 120 мкм.

Декстроза. [50-99-7]. См. Глюкоза Р.

2'-Дезоксиуридин. $C_9H_{12}N_2O_5$. (M_r 228,2). [951-78-0].
1-(2-Дезокси-β-D-эритро-пентофуранозил)-1Н,3Н-пиримидин-2,4-дион .

Температура плавления около 165 °С.

Хроматография. Определение проводят методом ТСХ (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Йодоксиуридин; наносят 5 мкл раствора 0,25 г/л; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Диазобензолсульфоновой кислоты раствор Р1.

0,9 г сульфаниловой кислоты Р растворяют в смеси 30 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и 70 мл воды Р. К 3 мл полученного раствора прибавляют 3 мл раствора 50 г/л натрия нитрита Р, охлаждают в ледяной бане в течение 5 мин, затем прибавляют 12 мл раствора натрия нитрита, снова охлаждают и доводят водой Р до объема 100 мл. Реактив помещают в ледяную баню. Готовят непосредственно перед использованием, выдерживая в ледяной бане в течение 15 мин.

3,3'-Диаминобензидина тетрагидрохлорид. $C_{12}H_{18}Cl_4N_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 396,14). [7411-49-6].
3,3',4,4'-Дифенилтетрамин.

Порошок почти белого или слегка розового цвета. Растворим в воде.

Температура плавления около 280 °С с разложением.

Диаммония гидрофосфат. $(NH_4)_2HPO_4$. (M_r 132,06). [7783-28-0]. Гидрофосфат диаммония.

Кристаллы или гранулы белого цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

pH (2.1.2.3). Около 8. Измеряют pH раствора 200 г/л.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Диатомит. [91053-39-3].

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков.

Практически не растворим в воде, 96% этаноле. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении 4500.

Диатомит для газовой хроматографии.

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически не растворим в воде, 96% этаноле. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении $\times 500$; очищают посредством обработки хлороводородной кислотой Р и промыванием водой Р. Размер частиц. Не более 5% должно оставаться на сите N 180 и не более 10% должно проходить через сито N 125.

Диатомит для газовой хроматографии Р1.

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически не растворим в воде, 96% этаноле. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении $\times 500$; очищают посредством обработки хлороводородной кислотой Р и промыванием водой Р.

Размер частиц. Не более 5% должно оставаться на сите N 250 и не более 10% должно проходить через сито N 180.

Диатомит для газовой хроматографии Р2.

Мелкий гранулированный порошок белого или почти белого цвета, с удельной площадью поверхности около $0,5 \text{ м}^2/\text{г}$, полученный из кремнистых оболочек окаменевших диатомовых водорослей или их осколков. Практически не растворим в воде, 96% этаноле. Идентифицируют с помощью микроскопа при увеличении $500\times$; очищают посредством обработки хлороводородной кислотой Р и промыванием водой Р.

Размер частиц. Не более 5% должно оставаться на сите N 180. Не более 10% должно проходить через сито N 125.

Диатомит силанизированный для газовой хроматографии.

Диатомит для газовой хроматографии Р, силанизированный диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами.

Диатомит силанизированный для газовой хроматографии Р1.

Получают из раздробленного красного огнеупорного кирпича и силанизируют диметилдихлорсиланом или другими подходящими силанизирующими реагентами. Очищают посредством обработки хлороводородной кислотой Р и промыванием водой Р.

Дибензил. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}$. (M_r 182,26). [103-29-7]. 1,2-Дифенилэтан.

Кристаллический порошок белого цвета. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, легко растворим в ацетоне, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления от $50 \text{ }^\circ\text{C}$ до $53 \text{ }^\circ\text{C}$.

Дибутиловый эфир. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}$. (M_r 130,23). [142-96-1].

Бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с

этанолом безводным.

d_{20}^{20} около 0,77.

n_D^{20} около 1,399.

Не перегоняют, если дибутиловый эфир не выдерживает испытания на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом Р помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой, вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают пробкой и перемешивают. Выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно появляться окрашивание.

Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке.

Дибутилфталат. $C_{16}H_{22}O_4$. (M_r 278,34). [84-74-2]. Дибутил(бензол-1,2-дикарбоксилат).

Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная маслянистая жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96% спиртом.

d_{20}^{20} от 1,043 до 1,048.

n_D^{20} от 1,490 до 1,495.

10,11-Дигидрокарбамазепин. $C_{15}H_{14}N_2O$. (M_r 238,28). [3564-73-6]. 10,11-Дигидро-5Н-дибензо[b,f]азепин-5-карбоксамид.

Температура плавления от 205 °С до 210 °С.

Дигидроксинафталин. [132-86-5].

См. [1,3-Дигидроксинафталин Р](#).

1,3-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (M_r 160,17). [132-86-5]. Нафталин-1,3-диол.

Кристаллический порошок обычно коричневатого-фиолетового цвета. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 125 °С.

2,7-Дигидроксинафталин. $C_{10}H_8O_2$. (M_r 160,2). [582-17-2]. Нафталин-2,7-диол.

Игольчатые кристаллы. Растворим в воде, 96% этаноле.

Температура плавления около 190 °С.

2,7-Дигидроксинафталина раствор.

10 мг 2,7-дигидроксинафталина Р растворяют в 100 мл серной кислоты Р и выдерживают до обесцвечивания. Срок хранения 2 сут.

Дигитоксин. $C_{41}H_{64}O_{13}$. (M_r 765). [71-63-6].

3β-[(О-2,6-Дидеокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1 → 4)-О-2,6-дидеокси-β-D-рибо-гексопиранозил-(1 → 4)-2,6-дидеокси-β-D-рибо-гексопиранозил)окси]-14-гидрокси-5β,14β-кард-20(22)-энолид

Содержит не менее 95,0% и не более 103,0% $C_{41}H_{64}O_{13}$ в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета.

Практически не растворим в воде, легко растворим в смеси равных объемов метанола и метиленхлорида, мало растворим в спирте и метаноле.

Дигитонин. $C_{56}H_{92}O_{29}$. (M_r 1229). [11024-24-1].
3β-[О-β-D-Глюкопиранозил-(1 → 3)-О-β-D-галактопиранозил-(1 → 2)-О-[β-D-ксилопиранозил-(1 → 3)-О-β-D-галактопиранозил-(1 → 4)-О-β-D-галактопиранозилокси]-(25R)-5α-спиростан-2α,15β-диола

Кристаллы. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в этаноле безводном, мало растворим в 96% этаноле.

Дидодецил-3,3'-тиодипропанат. $C_{30}H_{58}O_4S$. (M_r 514,8). [123-28-4].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне и петролейном эфире, мало растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 39 °С.

Диизобутилкетон. $C_9H_{18}O$. (M_r 142,24). [108-83-8].

Прозрачная бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

n_D^{20} около 1,414.

Температура кипения около 168 °С.

Диизопропиловый эфир. $C_6H_{14}O$. (M_r 102,17). [108-20-3].

Прозрачная бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

n_D^{20} от 0,723 до 0,728.

Температура кипения от 67 °С до 69 °С.

Не перегоняют, если диизопропиловый эфир не выдерживает испытания на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом Р помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, полностью заполняют испытуемым эфиром, закрывают пробкой и перемешивают. Выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно появляться окрашивание.

Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке. Хранят в защищенном от света месте.

Дикалия гидрофосфат. K_2HPO_4 . (M_r 174,18). [7758-11-4]. Гидрофосфат дикалия.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дикалия гидрофосфата тригидрат. $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$. (M_r 228,22). [16788-57-1]. Гидрофосфата дикалия тригидрат.

Порошок или кристаллы бесцветные, белого или почти белого цвета, гигроскопический. Легко растворим в воде.

Дикарбоксидина гидрохлорид. $C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_6$. (M_r 461,3). [56455-90-4]. 4,4'-[(4,4'-Диаминодифенил-3,3'-диил)диокси]дибутановой кислоты дигидрохлорид.

Диметикон. [9006-65-9].
 α -Триметилсилил- ω -метилполи[окси(диметилсиландиил)].

Поли(диметилсилоксан) получают путем гидролиза и поликонденсации дихлордиметилсилана и хлортриметилсилана. Существуют марки диметикона, различающиеся между собой числом после наименования, обозначающим номинальную кинематическую вязкость.

Степень полимеризации ($n = 20 - 400$) диметиконов должна соответствовать номинальной кинематической вязкости от $20 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ до $1300 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$.

Диметиконы с номинальной вязкостью $50 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ или ниже предназначены только для наружного применения.

Прозрачная, бесцветная жидкость различной вязкости.

Практически нерастворим в воде, очень малорастворим или практически не растворим в этаноле безводном, смешивается с этилацетатом, метилэтилкетон и толуолом.

Диметиламинобензальдегид. $C_9H_{11}NO$. (M_r 149,2). [100-10-7]. 4-Диметиламинобензальдегид.

Кристаллы белого или желтовато-белого цвета. Растворим в 96% этаноле и разбавленных кислотах.

Температура плавления около $74 \text{ }^\circ\text{C}$.

Диметиламинобензальдегида раствор Р1.

0,2 г диметиламинобензальдегида Р растворяют в 20 мл 96% этанола Р, прибавляют 0,5 мл хлороводородной кислоты Р, полученный раствор встряхивают с углем активированным Р и фильтруют. Окраска раствора не должна быть интенсивнее окраски раствора йода Р3. Готовят непосредственно перед использованием.

Диметиламинобензальдегида раствор Р2.

0,2 г диметиламинобензальдегида Р растворяют без нагревания в смеси 4,5 мл воды Р и 5,5 мл хлороводородной кислоты Р. Готовят непосредственно перед использованием.

Диметиламинобензальдегида раствор Р6.

0,125 г диметиламинобензальдегида Р растворяют в охлажденной смеси 35 мл воды Р и 65

мл серной кислоты Р, прибавляют 0,1 мл раствора 50 г/л железа(III) хлорида Р. Перед использованием выдерживают 24 ч в защищенном от света месте.

Хранят при комнатной температуре 7 сут; в холодильнике - в течение нескольких месяцев.

Диметиламинобензальдегида раствор Р7.

1,0 г диметиламинобензальдегида Р растворяют в 50 мл хлороводородной кислоты Р и прибавляют 50 мл 96% этанола Р. Хранят в защищенном от света месте.

Срок хранения 1 мес.

Диметиламинобензальдегида раствор Р8.

0,25 г диметиламинобензальдегида Р растворяют в смеси 5 г фосфорной кислоты Р, 45 г воды Р и 50 г уксусной кислоты безводной Р. Готовят непосредственно перед использованием.

4-Диметиламинокоричный альдегид. $C_{11}H_{13}NO$. (M_r 175,23). [6203-18-5]. 3-(4-Диметиламинофенил)пропеналь.

Кристаллы или порошок от оранжевого до оранжево-коричневого цвета. Чувствителен к свету.

Температура плавления около 138 °С.

4-Диметиламинокоричного альдегида раствор.

2 г 4-диметиламинокоричного альдегида Р растворяют в смеси 100 мл хлороводородной кислоты Р1 и 100 мл этанола Р.

Непосредственно перед использованием раствор разводят этанолом безводным Р в 4 раза.

Диметиламинонафталинсульфонилхлорид. $C_{12}H_{12}ClNO_2S$. (M_r 269,75). [605-65-2]. 5-Диметиламино-1-нафталинсульфонилхлорид.

Кристаллический порошок желтого цвета. Мало растворим в воде, растворим в метаноле.

Температура плавления около 70 °С.

Диметиланилин. [121-69-7].

См. [N,N-Диметиланилин](#) Р.

N,N-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121,18). [121-69-7].

Прозрачная маслянистая жидкость. Свежеперегнаный почти бесцветный, при хранении темнеет до красновато-коричневого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

n_D^{20} около 1,558.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 192 °С до 194 °С; должно перегоняться не менее 95%.

2,6-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121,18). [87-62-7]. 2,6-Ксилидин.

Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,98.

2,3-Диметиланилин. $C_8H_{11}N$. (M_r 121,18). [87-59-2]. 2,3-Ксилидин.

Жидкость желтоватого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} от 0,993 до 0,995.

n_D^{20} около 1,569.

Температура кипения около 224 °С.

Диметилацетамид. C_4H_9NO . (M_r 87,12). [127-19-5]. N,N-Диметилацетамид.

Содержит не менее 99,5% C_4H_9NO .

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и большинством органических растворителей.

d_{20}^{20} около 0,94.

n_D^{20} около 1,437.

Температура кипения около 165 °С.

Диметилглиоксим. $C_4H_8N_2O_2$. (M_r 116,12). [95-45-4]. 2,3-Бутандиондиоксим.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Практически не растворим в холодной воде, очень мало растворим в кипящей воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 240 °С с разложением.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,05%.

Диметилдециламин. $C_{17}H_{27}N$ (M_r 185,4). [1120-24-7]. N,N-Диметилдециламин.

Содержит не менее 98,0% (м/м) $C_{17}H_{27}N$.

Температура кипения около 234 °С.

Диметилкарбонат. $C_3H_6O_3$. (M_r 90,1). [616-38-6]. Диметиловый эфир угольной кислоты.

Жидкость. Не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_4^{17} около 1,065.

n_D^{20} около 1,368.

Температура кипения около 90 °С.

Диметиловый желтый. $C_{14}H_{15}N_3$. (M_r 225,29). [60-11-7].

Показатель Шульца N 28.

Индекс цветности (С. I.) N 11020.

4-(Диметиламино)азобензол. Метилвый желтый.

Мелкие кристаллы желтого цвета или хлопья желтого или оранжевого цвета. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 0,1 г/л в метилхлориде P и хроматографируют в этом же растворителе, фронт растворителя должен пройти не менее 10 см; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Диметилового желтого и орацетового синего раствор.

10 мг диметилового желтого P и 10 мг орацетового синего B P растворяют в 300 мл метилхлорида P.

N,N-Диметилноктиламин. C₁₀H₂₃N. (M_r 157,30). [7378-99-6]. Октилдиметиламин.

Бесцветная жидкость.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 0,765.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,424.$$

Температура кипения около 195 °C.

1,3-Диметил-2-имидозолидинон. C₅H₁₀N₂O. (M_r 114,15). [80-73-9].

N,N'-Диметилэтиленмочевина. 1,3-Диметил-2-имидозолидон.

$$n_D^{20} \text{ около } 1,4720.$$

Температура кипения около 224 °C.

Диметилкарбонат. C₃H₆O₃. (M_r 90,08). [616-38-6]. Диметиловый эфир угольной кислоты.

Жидкость. Не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

$$d_4^{17} \text{ около } 1,065.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,368.$$

Температура кипения около 90 °C.

Диметилпиперазин. C₆H₁₄N₂. (M_r 114,19). [106-58-1]. 1,4-Диметилпиперазин.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 0,85.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,446.$$

Температура кипения около 131 °С.

Диметилстеариламид. $C_{20}H_{41}NO$. (M_r 311,55). N,N-Диметилстеариламид.

Твердая масса белого или почти белого цвета. Растворим в большинстве органических растворителей, включая ацетон.

Температура плавления: около 51 °С.

Диметилсульфоксид. C_2H_6OS . (M_r 78,1). [67-68-5]. Сульфинилбисметан.

Бесцветная жидкость или бесцветные кристаллы, гигроскопичные.

Смешивается с водой и 96% этанолом.

Диметилсульфоксид, используемый в спектрофотометрии, должен соответствовать следующему дополнительному испытанию.

Оптическую плотность (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р:

максимум 1,00 при длине волны 262 нм

максимум 0,46 при длине волны 270 нм

максимум 0,16 при длине волны 290 нм

максимум 0,01 при длине волны 340 нм и более.

Диметилсульфон. $C_2H_6O_2S$. (M_r 94,13). [67-71-0].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и 96% этаноле.

Температура плавления от 108 °С до 110 °С.

Диметилтетрадециламин. $C_{16}H_{35}N$. (M_r 241,46). N,N-Диметилтетрадециламин.

Содержит не менее 98,0% (м/м) и не более 101,0% (м/м) $C_{16}H_{35}N$.

Прозрачная или почти прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с ацетоном, 96% этанолом и метанолом.

d_{20}^{20} около 0,80.

Температура кипения около 260 °С.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,3% (м/м).

Количественное определение. 0,200 г растворяют в 10 мл 96% этанола Р и титруют 0,1 М хлороводородной кислотой до появления красного окрашивания раствора, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового красного Р.

1 мл 0,1 М хлороводородной кислоты соответствует 24,15 мг $C_{16}H_{35}N$.

2,6-Диметилфенол. $C_8H_{10}O$. (M_r 122,16). [576-26-1].

Бесцветные игольчатые кристаллы. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура кипения около 203 °С.

Температура плавления от 46 °С до 48 °С.

3,4-Диметилфенол. $C_8H_{10}O$. (M_r 122,16). [95-65-8].

Кристаллы белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура кипения около 226 °С.

Температура плавления от 25 °С до 27 °С.

Диметилформаид. C_3H_7NO . (M_r 73,09). [68-12-2].

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 0,949 до 0,952.

Температура кипения около 153 °С.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,1%.

Диметилформаид диэтилацеталь. $C_7H_{17}NO_2$. (M_r 147,22). [1188-33-6]. N,N-диметилформаид диэтилацеталь.

n_D^{20} около 1,40.

Температура кипения: от 128 °С до 130 °С.

1,1-Диметилэтиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73,14). [75-64-9]. 2-Амино-2-метилпропан. трет-Бутиламин.

Жидкость. Смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,694.

n_D^{20} около 1,378.

Температура кипения около 46 °С.

1,1-Диметилэтилметилэфир. $C_5H_{12}O$. (M_r 88,15). [1634-04-4]. 2-Метокси-2-метилпропан. трет-Бутилметилэфир.

Бесцветная прозрачная воспламеняющаяся жидкость.

n_D^{20} около 1,376.

Минимальное пропускание (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р:

не менее 0,30 при длине волны 240 нм;

не менее 0,10 при длине волны 255 нм;

не менее 0,01 при длине волны 280 нм.

Диметоксипропан. $C_5H_{12}O_2$ (M_r 104,15). [77-76-9]. 2,2-Диметоксипропан.

Бесцветная жидкость. Разлагается под действием влажного воздуха или воды.

d_{20}^{20} около 0,847.

n_D^{20} около 1,378.

Температура кипения около 83 °С.

Димидия бромид. $C_{20}H_{18}BrN_3$. (M_r 380,28). [518-67-2]. 3,8-Диамино-5-метил-6-фенилфенантриния бромид.

Кристаллы темно-красного цвета. Мало растворим в воде при температуре 20 °С, умеренно растворим в воде при температуре 60 °С и 96% этаноле.

Димидия бромида и сульфанового синего смешанный раствор.

Отдельно растворяют 0,5 г димидия бромида Р и 0,25 г сульфанового синего Р в 30 мл горячей смеси растворителей этанол Р - вода Р (1:9) и перемешивают. Оба раствора смешивают и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 250 мл. 20 мл полученного раствора смешивают с 20 мл 14,0% (об/об) раствора серной кислоты Р, предварительно разбавленной примерно 250 мл воды Р, доводят водой Р до объема 500 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Динатрия арсенат. $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$. (M_r 312,01). [10048-95-0]. Гидроарсената(V) динатрия гептагидрат.

Кристаллы, выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в глицерине, мало растворим в 96% спирте. Водный раствор имеет щелочную реакцию по лакмусу.

d_{20}^{20} около 1,87.

Температура плавления около 57 °С (при быстром нагревании).

Динатрия гидрофосфат. $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$. (M_r 358,1). [10039-32-4]. Фосфата динатрия додекагидрат.

Содержит не менее 98,5% и не более 102,5% $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$.

Кристаллы бесцветные прозрачные, легко выветриваются.

Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Динатрия гидрофосфата раствор.

Раствор 90 г/л.

Динатрия гидрофосфат безводный. Na_2HPO_4 . (M_r 141,96). [7558-79-4]. Гидрофосфат динатрия.

Динатрия гидрофосфата дигидрат. $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 178,0). [10028-24-7]. Фосфатадинатрия дигидрат.

Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Динатрия гидрофосфата додекагидрат. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. (M_r 358,1). [10039-32-4]. Фосфата динатрия додекагидрат.

Содержит не менее 98,5% и не более 102,5% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

Кристаллы бесцветные прозрачные, легко выветриваются.

Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Динатрия гидроцитрат. $\text{C}_6\text{H}_6\text{Na}_2\text{O}_7 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. (M_r 263,11). [144-33-2]. Натрия цитрат кислый. Динатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата кислого сесквигидрат.

Порошок белого или почти белого цвета. Растворим менее чем в 2 частях воды, практически не растворим в 96% этаноле.

Динатрия тетраборат. $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. (M_r 381,4). [130396-4]. Тетрабората динатрия декагидрат. Бура.

Содержит не менее 99,0% и не более 103,0% $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы или кристаллические массы, выцветшие.

Растворим в воде, очень хорошо растворим в кипящей воде, легко растворим в глицерине.

Буры раствор.

9,55 г динатрия тетрабората Р растворяют в серной кислоте Р при нагревании на водяной бане и доводят объем раствора той же кислотой до 1 л.

Динитробензоилхлорид. $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClN}_2\text{O}_5$. (M_r 230,56). [99-33-2]. 3,5-Динитробензоилхлорид.

Полупрозрачный порошок желтого или зеленовато-желтого цвета или желтоватые кристаллы, растворимые в ацетоне и в толуоле.

Температура плавления около 68 °С.

Испытание на пригодность. К 1 мл этанола безводного Р прибавляют 0,1 г динитробензоилхлорида Р, 0,05 мл серной кислоты разбавленной Р и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем выпаривают на водяной бане, прибавляют 5 мл гептана Р к полученному остатку, нагревают до кипения и фильтруют горячий раствор. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, образовавшиеся кристаллы промывают небольшими порциями гептана Р и сушат в сушильном шкафу.

Температура плавления кристаллов (2.1.2.142) должна быть от 94 °С до 95 °С.

Динитробензойная кислота. $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_6$. (M_r 212,12). [99-34-3]. 3,5-Динитробензойная кислота.

Кристаллы почти бесцветные. Мало растворима в воде, очень легко растворима в 96% спирте.

Температура плавления около 206 °С.

Динитробензойной кислоты раствор.

Раствор 20 г/л в 96% этаноле Р.

Динитробензол. $C_6H_4N_2O_4$. (M_r 168,11). [99-65-0]. 1,3-Динитробензол.

Кристаллический порошок или кристаллы желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96% спирте.

Температура плавления около 90 °С.

Динитробензола раствор.

Раствор 10 г/л в 96% этаноле Р.

Динитрофенилгидразин. $C_6H_6N_4O_4$. (M_r 198,14). [119-26-6]. 2,4-Динитрофенилгидразин.

Кристаллы красновато-оранжевого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 203 °С (метод мгновенного плавления).

Динитрофенилгидразина уксусно-хлороводородный раствор.

0,2 г динитрофенилгидразина Р растворяют в 20 мл метанола Р, прибавляют 80 мл смеси равных объемов уксусной кислоты Р и хлороводородной кислоты Р1 и перемешивают.

Готовят непосредственно перед использованием.

Динитрофенилгидразина хлороводородный раствор.

0,50 г динитрофенилгидразина Р растворяют при нагревании в хлороводородной кислоте разбавленной Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл, охлаждают и фильтруют.

Готовят непосредственно перед использованием.

Дионилфталат. $C_{26}H_{42}O_4$. (M_r 418,6). [28553-12-0].

Бесцветная или светло-желтого цвета вязкая жидкость.

d_{20}^{20} от 0,97 до 0,98.

n_D^{20} от 1,482 до 1,489.

Кислотность. 5,0 г встряхивают с 25 мл воды Р в течение 1 мин. После разделения слоев отделяют водный слой, прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина Р; окраска раствора должна измениться при прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида (0,05% в пересчете на кислоту фталевую).

Вода (2.1.5.12). Не более 0,1%.

Диоксан. $C_4H_8O_2$. (M_r 88,11). [123-91-1]. 1,4-Диоксан.

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой и большинством органических растворителей.

d_{20}^{20} около 1,03.

Температура затвердевания (2.1.2.17). От 9 °С до 11 °С.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,5%.

Не перегоняют, если диоксан не выдерживает испытание на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом Р помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, заполняют полностью диоксаном и перемешивают. Выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно обнаруживаться окрашивание. Диоксан, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Диоксана исходный раствор.

1,00 г диоксана Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 50,0 мл (1,0 мг/мл).

Диоксана раствор.

50,0 мл исходного раствора диоксана Р доводят водой Р до объема 100,0 мл (0,5 мг/мл диоксана).

Диоксана раствор Р1.

10,0 мл раствора диоксана Р доводят водой Р до объема 50,0 мл (0,1 мг/мл диоксана).

Ди(октадецил)-3,3'-тиодипропанат. $C_{42}H_{82}O_4S$. (M_r 683,2). [693-36-7].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в метилхлориде, умеренно растворим в ацетоне, 96% этаноле и петролейном эфире.

Температура плавления от 58 °С до 67 °С.

2,2'-Ди(октадецилокси)-5,5'-спироби(1,3,2-диоксафосфоринан). $C_{41}H_{82}O_6P_2$. (M_r 733,0).

Твердое воскообразное вещество белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в растворах гидрокарбонатов.

Температура плавления от 40 °С до 70 °С.

Диоктадецилдисульфид. $C_{36}H_{74}S_2$. (M_r 571,1). [2500-88-1].

Порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде.

Температура плавления от 53 °С до 58 °С.

Дитизон. $C_{13}H_{12}N_4S$. (M_r 256,33). [60-10-6]. 1,5-Дифенилтиокарбазон.

Порошок синевато-черного, или коричневатого-черного или черного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Хранят в защищенном от света месте.

Дитизона раствор.

Раствор 0,5 г/л в хлороформе Р.

Готовят непосредственно перед использованием.

Дитизона раствор Р2.

40,0 мг дитизона Р растворяют в хлороформе Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл. 30,0 мл полученного раствора доводят хлороформом Р до объема 100,0 мл.

Установка титра. Количество ртути(II) хлорида Р, эквивалентное 0,1354 г HgCl_2 , растворяют в смеси равных объемов серной кислоты разбавленной Р и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов серной кислоты разбавленной Р и воды Р до объема 100,0 мл (раствор содержит 20 ppm Hg^{2+}). 1,0 мл полученного раствора помещают в делительную воронку, прибавляют 50 мл серной кислоты разбавленной Р, 140 мл воды Р и 10 мл раствора 200 г/л гидроксилamina гидрохлорида Р. Титруют приготовленным раствором дитизона; после каждого прибавления титранта смесь встряхивают двадцать раз, к концу титрования смесь оставляют для разделения слоев, затем отбрасывают хлороформный слой и продолжают титровать до получения синевато-зеленого окрашивания. Количество ртути (Э) в миллиграммах, эквивалентное содержанию дитизона в одном миллилитре раствора, вычисляют по формуле: $\text{Э} = 20 / V$ где V - объем раствора дитизона, израсходованный на титрование, в миллилитрах.

Дитизон Р1. [60-10-6].

См. [Дитизон Р](#).

5,5'-Дитиобис(2-нитробензойная кислота). $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$. (M_r 396,35). [69-78-3]. 3-Карбокси-4-нитрофенилдисульфид. Реактив Эльмана.

Порошок желтого цвета. Умеренно растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 242 °С.

Дитиол. $\text{C}_7\text{H}_8\text{S}_2$. (M_r 156,26). [496-74-2]. Толуол-3,4-дитиол. 4-Метилбензол-1,2-дитиол.

Кристаллы белого или почти белого цвета, гигроскопичны. Растворим в метаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 30 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дитиола реактив.

К 1 г дитиола Р прибавляют 2 мл кислоты тиоликолевой Р и доводят раствором 20 г/л натрия гидроксида Р до объема 250 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

Дитиотреитол. $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$. (M_r 154,24). [27565-41-9]. трео-1,4-Димеркаптобутан-2,3-диол.

Игольчатые, слабо гигроскопичные кристаллы. Легко растворим в воде, ацетоне и этаноле безводном. Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Дифениламин. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$. (M_r 169,22). [122-39-4].

Кристаллы белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления: около 55 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Дифениламина раствор.

Раствор 1 г/л в кислоте серной Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Дифениламина раствор Р1.

Раствор 10 г/л в серной кислоте Р. Раствор должен быть бесцветным.

Дифениламина раствор Р2.

1 г дифениламина Р растворяют в 100 мл уксусной кислоты ледяной Р и прибавляют 2,75 мл серной кислоты Р. Раствор используют немедленно.

Дифенилантрацен. $C_{26}H_{18}$. (M_r 330,42). [1499-10-1]. 9,10-Дифенилантрацен.

Кристаллический порошок от желтоватого до желтого цвета. Практически не растворим в воде.

Температура плавления около 248 °С.

Дифенилбензидин. $C_{24}H_{20}N_2$. (M_r 336,43). [531-91-9]. N,N'-Дифенилбензидин. N,N'-Дифенилбифенил-4,4'-диамин.

Кристаллический порошок белого или белого с сероватым оттенком цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в ацетоне и 96% этаноле.

Температура плавления около 248 °С.

Нитраты. 8 мг растворяют в охлажденной смеси 5 мл воды Р и 45 мл серной кислоты, свободной от азота Р; полученный раствор должен быть бесцветным или слегка голубоватого цвета.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,1%.

Хранят в защищенном от света месте.

Дифенилборной кислоты аминоэтиловый эфир $C_{14}H_{16}BNO$. (M_r 225,09). [524-95-8].

Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 193 °С.

Дифенилкарбазид. $C_{13}H_{14}N_4O$. (M_r 242,3). [140-22-7]. 1,5-Дифенилкарбондигидразид.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, постепенно розовеет на воздухе. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, 96% этаноле и уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления: около 170 °С.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,1%.

Хранят в защищенном от света месте.

Дифенилкарбазида раствор.

0,2 г дифенилкарбазида Р растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной Р и доводят объем раствора этанолом Р до 100 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

Дифенилкарбазон. $C_{13}H_{12}N_4O$. (M_r 240,26). [538-62-5]. 1,5-Дифенилкарбазон.

Кристаллический порошок оранжево-желтого цвета.

Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления: около 157 °С с разложением.

Дифенилкарбазон-ртутный реактив.

Раствор А. 0,1 г дифенилкарбазона Р растворяют в этаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл.

Раствор В. 1 г ртути(II) хлорида Р растворяют в этаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. Смешивают равные объемы растворов А и В.

Дифенилоксазол. $C_{15}H_{11}NO$. (M_r 221,25). [92-71-7]. 2,5-Дифенилоксазол.

Порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в метаноле, умеренно растворим в диоксане и уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления около 70 °С.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ около 1260. Определение проводят при длине волны 305 нм, используя в качестве растворителя метанол Р.

Дифенилоксазол, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Дифенилфениленоксида полимер.

Полимер 2,6-дифенил-п-фениленоксида.

Пористые гранулы шарообразной формы, белого или почти белого цвета; размер гранул указывают в испытаниях, в которых они используются.

Дихлорбензол. $C_6H_4Cl_2$. (M_r 147,00). [95-50-1]. 1,2-Дихлорбензол.

Бесцветная маслянистая жидкость.

Практически не растворим в воде, растворим в этаноле безводном.

d_{20}^{20} около 1,31.

Температура кипения около 180 °С.

Дихлорофос. $C_4H_7Cl_2O_4P$. (M_r 220,98). [62-73-7]. 2,2-Дихлорвинилдиметилфосфат.

Жидкость от бесцветного до коричневатого-желтого цвета.

Растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

n_D^{20} около 1,452.

Дихлоруксусная кислота. $C_2H_2Cl_2O_2$. (M_r 128,94). [79-43-6].

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,566.

n_D^{20} около 1,466.

Температура кипения около 193 °С.

Дихлоруксусной кислоты раствор.

67 мл дихлоруксусной кислоты Р доводят водой Р до объема 300 мл и нейтрализуют раствором аммиака Р по синей лакмусовой бумаге Р. Охлаждают, прибавляют 33 мл дихлоруксусной кислоты Р и доводят водой Р до объема 600 мл.

Дихлорфенолиндофенола натриевая соль. $Cl_2H_6Cl_2NNaO_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 326,11). [620-45-1]. Натрия 2,6-дихлор-N-(4-гидроксифенил)-1,4-бензохинонмоноимина дигидрат.

Порошок темно-зеленого цвета.

Легко растворима в воде и этаноле. Водный раствор имеет темно-синюю окраску, которая при подкислении раствора переходит в розовую.

Дихлорфенолиндофенола титрованный раствор.

50,0 мг дихлорфенолиндофенола натриевой соли Р растворяют в 100,0 мл воды Р и фильтруют.

Установка титра. 20,0 мг аскорбиновой кислоты Р растворяют в 10 мл свежеприготовленного раствора 200 г/л метафосфорной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 250,0 мл. 5,0 мл полученного раствора быстро титруют приготовленным раствором дихлорфенолиндофенола, из микробюретки с ценой деления 0,01 мл до появления розовой окраски, не исчезающей в течение 10 с, время титрования должно быть не более 2 мин. Раствор дихлорфенолиндофенола разбавляют водой Р до получения раствора, 1 мл которого соответствует 0,1 мг аскорбиновой кислоты ($C_6H_8O_6$).

Срок хранения 3 сут.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

Дихлорфлуоресцеин. $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$. (M_r 401,2). [76-54-0]. 2,7-Дихлорфлуоресцеин. 2-(2,7-Дихлор-6-гидрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-ил)бензойная кислота.

Порошок от желтовато-коричневого до желто-оранжевого цвета.

Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием раствора с желтовато-зеленой флуоресценцией.

Дихлорхинонхлоримид. $C_6H_2Cl_3NO$. (M_r 210,44). [101-38-22]. 2,6-Дихлор-N-хлор-1,4-бензохинонмоноимин.

Кристаллический порошок от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета.

Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 66 °С.

Дициклогексиламин. $C_{12}H_{23}N$. (M_r 181,32). [101-83-7]. N,N-Дициклогексиламин.

Бесцветная жидкость.

Умеренно растворим в воде, смешивается с обычными органическими растворителями.

n_D^{20} около 1,484.

Температура кипения около 256 °С.

Температура затвердевания (2.1.2.17). От 0 °С до 1 °С.

Дициклогексилмочевина. $C_{13}H_{24}N_2O$. (M_r 224,34). [2387-23-7]. 1,3-Дициклогексилмочевина.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления около 232 °С.

Диэтаноламин. $C_4H_{11}NO_2$ (M_r 105,14). [111-42-2]. 2,2'-Иминобисэтанол.

Прозрачная вязкая жидкость слегка желтоватого цвета или кристаллы, расплывающиеся на воздухе, плавятся при температуре около 28 °С.

Очень легко растворим в воде, в ацетоне и метаноле.

d_{20}^{20} около 1,09.

pH (2.1.2.3). От 10,0 до 11,5.

Измеряют pH раствора 50 г/л.

Диэтаноламин, используемый в испытании на щелочную фосфатазу, должен выдерживать следующее дополнительное требование.

Этанолламин. Не более 1,0%.

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27), используя в качестве внутреннего стандарта пропаноламин Р.

Раствор внутреннего стандарта. 1,00 г 3-аминопропаноламина Р растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Испытуемый раствор (а). 5,00 г диэтиламина растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Испытуемый раствор (b). 5,00 г диэтиламина растворяют в ацетоне Р, прибавляют 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Растворы сравнения. 0,50 г этаноламина Р растворяют в ацетоне Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10,0 мл. К 0,5 мл, 1,0 мл и 2,0 мл полученного раствора прибавляют по 1,0 мл раствора внутреннего стандарта и доводят объем каждого раствора ацетоном Р до 10,0 мл.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором. Хроматографируют по 1,0 мкл каждого испытуемого раствора и по 1,0 мкл каждого раствора сравнения в следующих условиях:

- колонка размером 1 м x 4 мм, заполненная полимером дифенилфениленоксида Р с размером частиц от 180 мкм до 250 мкм;

- газ-носитель азот для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя 40 мл/мин;

	Время (мин)	Температура (°С)
Колонка	0 -> 3	125
	3 -> 176	125 -> 300
Устройство для ввода проб		250
Детектор		280

Диэтиламин. $C_4H_{11}N$. (M_r 73,14). [109-89-7].

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Имеет сильнощелочную реакцию, смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,71.

Температура кипения около 55 °С.

Диэтиламиноэтилдекстран.

Анионообменная смола в форме гидрохлорида. Порошок, образующий с водой гель.

N,N-Диэтиланилин. $C_{10}H_{15}N$. (M_r 149,23). [91-66-7].

d_{20}^{20} около 0,938.

Температура кипения около 217 °С.

Температура плавления около -38 °С.

Ди(2-этилгексил)фталат. $C_{24}H_{38}O_4$. (M_r 390,56). Ди(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат.

Прозрачная маслянистая жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в органических растворителях.

d_{20}^{20} около 0,98.

n_D^{20} около 1,486.

Вязкость (2.1.2.9). Около 80 мПа·с.

Диэтиленгликоль. $C_4H_{10}O_3$. (M_r 106,12). [111-46-6]. 2,2'-Оксиэтанол.

Содержит не менее 99,5% (м/м) $C_4H_{10}O_3$.

Прозрачная бесцветная гигроскопическая жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,118.

n_D^{20} около 1,447.

Температура кипения от 244 °С до 246 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Диэтилфенилендиамина сульфат. $Cl_0H_{18}N_2O_4S$. (M_r 262,3). [6283-63-2]. N,N'-Диэтил-п-фенилендиамина сульфат. N,N'-Диэтилбензол-1,4-диамина сульфат.

Порошок белого или слегка желтоватого цвета. Растворим в воде.

Температура плавления около 185 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Диэтилфенилендиамина сульфата раствор.

К 250 мл воды Р прибавляют 2 мл серной кислоты Р и 25 мл 0,02 М раствора динатрия эдетата. В полученном растворе растворяют 1,1 г диэтилфенилендиамина сульфата Р и доводят водой Р до объема 1000 мл. Используют только бесцветный раствор.

Хранят в прохладном защищенном от света месте.

Срок хранения 1 мес.

N,N-Диэтилэтан-1,2-диамин. [100-36-7].

См. [N,N-диэтилэтилендиамин Р](#).

N,N-Диэтилэтилендиамин. $C_6H_{16}N_2$. (M_r 116,20). [100-36-7].

Содержит не менее 98,0% $C_6H_{16}N_2$.

Слегка маслянистая жидкость, бесцветная или слегка желтоватого цвета, с сильным запахом аммиака. Оказывает раздражающее действие на кожу, глаза и слизистые оболочки.

d_{20}^{20} около 0,827.

Температура кипения от 145 °С до 147 °С.

Вода ([2.1.5.12](#)). Не более 1,0%. Определение проводят из 0,500 г.

Диэтокситетрагидрофуран. $C_8H_{16}O_3$. (M_r 160,2). [3320-90-9]. 2,5-Диэтокситетрагидрофуран. Смесь цис- и транс-изомеров.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и большинстве других органических растворителей.

d_{20}^{20} около 0,98.

n_D^{20} около 1,418.

Докузат натрия. $C_{20}H_{37}NaO_7S$. (M_r 444,6). [577-11-7]. Натрия 1,4-бис[(2-этилгексил)окси]-1,4-диоксобутан-2-сульфонат.

Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% $C_{20}H_{37}NaO_7S$ в пересчете на безводную субстанцию.

Воскообразная масса белого или почти белого цвета или хлопья. Гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и в метиленхлориде.

Дотриаконтан. $C_{32}H_{66}$. (M_r 450,9). [544-85-4]. n-Дотриаконтан.

Пластинки белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в гексане.

Температура плавления около 69 °С.

Примеси. Не более 0,1% примесей со временем удерживания t_R , характерным для α -токоферолацетата; определение проводят методом газовой хроматографии в соответствии с указаниями в частной статье α -Токоферолацетат.

Желатин. [9000-70-8].

Очищенный белок, полученный частичным щелочным или кислотным гидролизом и/или ферментным гидролизом и/или термическим гидролизом коллагена животных.

Гидролиз приводит к образованию гелеобразующего и негелеобразующего видов желатина. Различные виды желатина образуют водные растворы с разной степенью прозрачности и цветности. Для желатина специального применения допускается подходящая спецификация прозрачности и цветности.

Гелеобразующий желатин. Твердое вещество бледно-желтого или слегка желтовато-коричневого цвета, обычно встречающееся в виде полупрозрачных листочков, клочков, гранул или порошка. Практически не растворим в обычных органических растворителях, набухает в холодной воде, при нагревании образует коллоидный раствор, при охлаждении принимающий форму более или менее плотного геля.

Негелеобразующий желатин. Гранулы или порошок бледно-желтого или белого цвета. Растворим в холодной или теплой воде, практически не растворим в обычных органических растворителях.

Желатин гидролизованный.

50 г желатина Р растворяют в 1000 мл воды Р. Обрабатывают насыщенным паром в автоклаве при температуре 121 °С в течение 90 мин и лиофилизируют.

Железо. Fe. (A_r 55,85). [7439-89-6].

Порошок серого цвета или проволока. Растворимо в разбавленных минеральных кислотах.

Железа(III) аммония сульфат. $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$. (M_r 482,2). [7783-83-7]. Дисульфата аммония железа(III) додекагидрат.

Кристаллы бледно-фиолетового цвета, выцветающие на воздухе. Очень легко растворим в

воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Железа(III) аммония сульфата раствор P2.

Раствор 100 г/л.

Перед использованием фильтруют, если необходимо.

Железа(III) аммония сульфата раствор P5.

Встряхивают 30,0 г железа(III) аммония сульфата P с 40 мл азотной кислоты P и доводят объем раствора водой P до 100 мл. Если раствор мутный, его центрифугируют или фильтруют.

Хранят в защищенном от света месте.

Железа(III) аммония сульфата раствор P6.

20 г железа(III) аммония сульфата P растворяют в 75 мл воды P, прибавляют 10 мл 2,8% (об/об) раствора серной кислоты P и доводят объем раствора водой P до 100 мл.

Железа(III) нитрат. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. (M_r 404,0). [7782-61-8]. Нитрата железа(III) нонагидрат.

Содержит не менее 99,0% (м/м) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$.

Кристаллы или кристаллическая масса светло-фиолетового цвета. Очень легко растворим в воде.

Свободная кислота: не более 0,3% (в виде HNO_3).

Железа салицилата раствор.

0,1 г железа(III) аммония сульфата P растворяют в смеси 2 мл серной кислоты разбавленной P и 48 мл воды P, доводят объем раствора водой P до 100 мл. К полученному раствору прибавляют 50 мл раствора 11,5 г/л натрия салицилата P, 10 мл уксусной кислоты разбавленной P, 80 мл раствора 136 г/л натрия ацетата P и доводят объем раствора водой P до 500 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Железа(III) сульфат. $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. [15244-10-7]. Сульфат железа(III) гидратированный.

Порошок желтовато-белого цвета, сильно гигроскопичен, разлагается на воздухе. Мало растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Железа(III) хлорид. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 270,30). [10025-77-1]. Хлорида железа(III) гексагидрат.

Кристаллическая масса желто-оранжевого или коричневого цвета, расплывающаяся на воздухе. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле. Под действием света железа(III) хлорид и его растворы частично восстанавливаются.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Железа(III) хлорида раствор P1.

Раствор 105 г/л.

Железа(III) хлорида раствор Р2.

Раствор 13 г/л.

Железа(III) хлорида раствор Р3.

2,0 г железа(III) хлорида Р растворяют в этаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Железа(III) хлорида и сульфаминовой кислоты реактив.

Раствор содержит 10 г/л железа(III) хлорида Р и 16 г/л кислоты сульфаминовой Р.

Железа(II) сульфат. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. (M_r 278,0). [7782-63-0]. Сульфата железа(II) гептагидрат.

Содержит не менее 98,0% и не более 105,0% $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Кристаллический порошок светло-зеленого цвета или голубовато-зеленые кристаллы. Выветривается на воздухе.

Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Окисляется во влажном воздухе, окрашиваясь в коричневый цвет.

Железа(II) сульфата раствор Р2.

0,45 г железа(II) сульфата Р растворяют в 50 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой, свободной от углерода диоксида, Р до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Желудочный искусственный сок.

2,0 г натрия хлорида Р и 3,2 г пепсина порошка Р растворяют в воде Р, прибавляют 80 мл 1 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой Р до 1 л.

Заменитель тромбоцитов.

К 0,5 - 1 г фосфолипидов Р прибавляют 20 мл ацетона Р и встряхивают в течение 2 ч, затем центрифугируют в течение 2 мин и сливают надосадочную жидкость. Остаток сушат в вакууме (водяной насос), прибавляют 20 мл хлороформа Р, встряхивают в течение 2 ч и фильтруют под вакуумом; полученный остаток суспендируют в 5 - 10 мл раствора 9 г/л натрия хлорида Р.

Для использования в количественном определении фактора IX готовят разбавленную суспензию в растворе 9 г/л натрия хлорида Р таким образом, чтобы разность времени коагуляции между последовательными разведениями суспензий БСО составляла около 10 с.

Хранят разбавленные суспензии при температуре $-30\text{ }^\circ\text{C}$.

Срок хранения 6 нед.

Изатин. $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$. [M_r 147,13]. [91-56-5]. Индолин-2,3-дион.

Мелкие кристаллы желтовато-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в горячей воде, 96% этаноле, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов с образованием фиолетового окрашивания, переходящего при стоянии в желтое.

Температура плавления около 200 °С, с частичной сублимацией.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,2%.

Изатина реактив.

6 мг железа(III) сульфата Р растворяют в 8 мл воды Р, прибавляют при перемешивании 50 мл серной кислоты Р; к полученному раствору прибавляют 6 мг изатина Р и перемешивают до растворения.

Раствор должен быть светло-желтого цвета, но не должен иметь оранжевый или красный цвет.

Изоамиловый спирт. $C_5H_{12}O$. (M_r 88,15). [123-51-3]. 3-Метилбутан-1-ол.

Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура кипения около 130 °С.

Изоандростерон. $C_{19}H_{30}O_2$. (M_r 290,44). [481-29-8]. Эпиандростерон.
3β-Гидрокси-5α-андростан-17-он.

Порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в органических растворителях.

$[\alpha]_D^{20} + 88$. Определение проводят, используя раствор 20 г/л в метаноле Р.

Температура плавления от 172 °С до 174 °С.

$\Delta A : 14,24 \cdot 10^3$. Определение проводят при длине волны 304 нм, используя раствор 1,25 г/л.

Изоментол. $C_{10}H_{20}O$. (M_r 156,27). [23283-97-8].

(+)-Изоментол: (1S,2R,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексанол.

(+/-)-Изоментол: смесь равных частей (1S,2R,5R) и (1R,2S,5S)-2-изопропил-5-метилциклогексанола. Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ (+)-изоментола около +24. Определение проводят, используя раствор 100 г/л в 96% этаноле Р.

Температура кипения (+) - изоментола около 218 °С.

Температура кипения (+/-) - изоментола около 218 °С.

Температура плавления (+) - изоментола около 80 °С.

Температура плавления (+/-) - изоментола около 53 °С.

(+)-Изоментон. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). (1R)-цис-п-Ментан-3-он. (1R)-цис-2-Изопропил-5-метилциклогексанон.

Содержит различные количества ментона. Бесцветная жидкость. Очень мало растворим в

воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,904.

n_D^{20} около 1,453.

$[\alpha]_D^{20}$ около +93,2.

Изоментон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии указаниям в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной, используя (+)-изоментон в качестве испытуемого раствора.

Содержание изоментона, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не 80,0%.

Изопропиламин. C_3H_9N . (M_r 59,11). [75-31-0]. Пропан-2-амин.

Бесцветная, сильно летучая, воспламеняющаяся жидкость.

n_D^{20} около 1,374.

Температура кипения от 32 °С до 34 °С.

Изопропилмириостат. $C_{17}H_{34}O_2$. (M_r 270,5). [110-27-0]. 1-Метилэтилтетрадеканоат.

Содержит не менее 90,0% $C_{17}H_{34}O_2$.

Прозрачная, бесцветная, маслянистая жидкость.

Не смешивается с водой, смешивается с 96% этанолом, метилхлоридом, жирными маслами и жидким парафином.

Относительная плотность около 0,853.

4-Изопропилфенол. $C_9H_{12}O$. (M_r 136,19). [99-89-8].

Содержит не менее 98% $C_9H_{12}O$.

Температура кипения: около 212 °С.

Температура плавления: от 59 °С до 61 °С.

Имидазол. $C_3H_4N_2$. (M_r 68,08). [288-32-4].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета; растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 90 °С.

Иминодибензил. $C_{14}H_{13}N$ (M_r 195,26). [494-19-9]. 10,11-Дигидродибенз[b,f]азепин.

Кристаллический порошок бледно-желтого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне.

Температура плавления около 106 °С.

Индигокармин. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2$. (M_r 466,4). [860-22-0].

Показатель Шульца N 1309.

Индекс цветности (С. I.) N 73015.

Динатрия 3,3'-диоксо-2,2'-бисиндолиден-5,5'-дисульфонат. Обычно содержит натрия хлорид.

Порошок от синего до фиолетово-синего цвета или гранулы синего цвета с медным блеском. Умеренно растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле. Осаждается из водного раствора натрия хлоридом.

Индигокармина раствор.

0,2 г индигокармина Р растворяют в смеси 10 мл хлороводородной кислоты Р и 990 мл раствора 200 г/л серной кислоты, свободной от азота, Р.

Раствор должен выдерживать следующее испытание.

10 мл полученного раствора прибавляют к раствору 1,0 мг калия нитрата Р в 10 мл воды Р, тотчас прибавляют 20 мл серной кислоты, свободной от азота, Р и нагревают до кипения. Синее окрашивание раствора должно исчезнуть в течение 1 мин.

Индигокармина раствор Р1.

4 г индигокармина Р растворяют в воде Р, прибавляя воду отдельными порциями до объема 900 мл, затем прибавляют 2 мл серной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Установка титра. 10,0 мл стандартного раствора нитрата (100 ppm NO_3) Р помещают в коническую колбу с широким горлом вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл воды Р, 0,05 мл раствора индигокармина Р1 и тотчас прибавляют (за один раз, но осторожно) 30 мл серной кислоты Р. Полученный раствор тотчас титруют приготовленным раствором индигокармина Р1 до получения стабильной синей окраски.

Объем в миллилитрах (V), израсходованный на титрование, соответствует 1 мг NO_3 .

Индигосульфоокислоты раствор.

1 г индигокармина Р растворяют в 25 мл серной кислоты Р, затем прибавляют еще 25 мл серной кислоты Р и разбавляют водой Р до объема 1000 мл, осторожно вливая раствор в воду.

Индометацин. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$. (M_r 357,8). [53-86-1]. 2-[1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-ил]уксусной кислоты.

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Индофеноловый синий. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. (M_r 276,33). [132-31-0]. N[4-(Диметиламино)фенил]1,4-нафтохинонмоноимин.

Показатель Шульца N 939.

Индекс цветности (С.І.) N 49700.

Порошок фиолетово-черного цвета. Практически не растворим в воде.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 0,1 г/л в метилхлориде P и хроматографируют в этом же растворителе. Фронт растворителя должен пройти не менее 10 см. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно. Допускается пятно на старте.

Ионообменная смола сильнокислотная.

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке, состоящей из полистирола, поперечно-сшитого с 8% дивинилбензола. Выпускают в виде гранул сферической формы; при отсутствии других указаний размер частиц составляет от 0,3 мм до 1,2 мм.

Емкость. От 4,5 ммоль/г до 5 ммоль/г при содержании воды от 50% до 60%.

Приготовление колонки. При отсутствии других указаний используют трубку с вплавленным внутрь диском из пористого стекла длиной 400 мм, внутренним диаметром 20 мм и высотой заполнения около 200 мм. Смолу предварительно смешивают с водой P, полученную взвесь вводят в трубку, не допуская образования пузырьков воздуха между частицами. Во время работы жидкость не должна опускаться ниже поверхности смолы.

Если смола находится в протонированной форме, промывают водой P до тех пор, пока для нейтрализации 50 мл потребуется не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. В качестве индикатора используют 0,1 мл раствора метилового оранжевого P. Если смола находится в натриевой форме или нуждается в регенерации, через колонку медленно пропускают около 100 мл смеси равных объемов хлороводородной кислоты P1 и воды P, а затем промывают водой P, как описано выше.

Йод. I₂. (M_r 253,8). [7553-56-2].

Содержит не менее 99,5% и не более 100,5% I₂.

Кристаллические пластинки или мелкие кристаллы серовато-фиолетового цвета с металлическим блеском.

Очень мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле, мало растворим в глицерине, очень легко растворим в концентрированных растворах йодидов.

Медленно выветривается при комнатной температуре.

Йода раствор P1.

К 10,0 мл 0,05 М раствора йода прибавляют 0,6 г калия йодида P и доводят объем раствора водой P до 100,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор P2.

К 10,0 мл 0,05 М раствора йода прибавляют 0,6 г калия йодида P и доводят объем раствора водой P до 1000 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор Р3.

2,0 мл раствора йода Р1 доводят водой Р до объема 100,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Йода раствор Р4.

14 г йода Р растворяют в 100 мл раствора 400 г/л калия йодида Р, прибавляют 1 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Йода раствор спиртовой.

Раствор 10 г/л в 96% этаноле Р. Хранят в защищенном от света месте.

Йода раствор в хлороформе.

Раствор 5 г/л в хлороформе Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Йодкрахмальная бумага.

Полоски фильтровальной бумаги погружают в 100 мл раствора крахмала Р и йодида калия. Избыток жидкости удаляют. Сушат в защищенном от света месте.

Испытание на чувствительность. Смешивают 0,05 мл 0,1 М раствора натрия нитрата с 4 мл хлороводородной кислоты Р и разбавляют водой Р до объема 100 мл. Одну каплю раствора наносят на йодкрахмальную бумагу; должно появиться синее окрашивание.

Йода бромид. IBr. (M_r 206,8). [7789-33-5]. Бромид иода.

Кристаллы от синевато-черного до коричневатого-черного цвета. Легко растворим в воде, 96% этаноле и уксусной кислоте ледяной.

Температура кипения около 116 °С.

Температура плавления около 40 °С.

Хранят в прохладном защищенном от света месте.

Йода бромида раствор.

20 г йода бромида Р растворяют в уксусной кислоте ледяной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Хранят в защищенном от света месте.

Йода пентаоксид перекристаллизованный. I_2O_5 . (M_r 333,81). [12029-98-0]. Оксид иода(V).

Содержит не менее 99,5% I_2O_5 .

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или гранулы от белого до серовато-белого цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде с образованием $HI O_3$.

Стабильность при нагревании. 2 г йода пентоксида, предварительно выдержанного при

температуре 200 °С в течение 1 ч, растворяют в 50 мл воды Р; раствор должен быть бесцветным.

Количественное определение. 0,100 г йода пентоксида перекристаллизованного растворяют в 50 мл воды Р, прибавляют 3 г калия йодида Р и 10 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р. Титруют высвободившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,782 мг I₂O₅.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

2-Йодбензойная кислота. C₇H₅IO₂. (M_r 248,02). [88-67-5].

Кристаллический порошок от белого до светло-желтого цвета. Мало растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 160 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя целлюлозу для хроматографии F₂₅₄ Р. На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл раствора кислоты 2-йодбензойной, приготовленного растворением 40 мг в 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и разведением водой Р до объема 10 мл. Хроматографируют, используя в качестве подвижной фазы верхний слой, полученный при встряхивании смеси растворителей вода Р - уксусная кислота ледяная Р - толуол Р (20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 12 см, пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

2-Йодгиппуровая кислота. C₉H₈INO₃·2H₂O. (M_r 341,10). [147-58-0]. 2-(2-Йодбензамидо)уксусной кислоты дигидрат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворима в воде.

Температура плавления около 170 °С.

Вода (2.1.5.12). От 9% до 13%. Определение проводят из 1,000 г.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя целлюлозу для хроматографии F₂₅₄ Р. На линию старта хроматографической пластинки наносят 20 мкл раствора кислоты 2-йод-гиппуровой, приготовленного растворением 40 мг в 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и разведением водой Р до объема 10 мл. Хроматографируют, используя в качестве подвижной фазы верхний слой, полученный при встряхивании смеси растворителей вода Р уксусная кислота ледяная Р толуол Р (20:40:40). Когда фронт растворителей пройдет 12 см, пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Йодоводородная кислота. HI. (M_r 127,91). [10034-85-2].

Кислоту йодоводородную перегоняют над красным фосфором, пропуская во время перегонки углерода диоксид Р или азот Р. Используют бесцветную или почти бесцветную, кипящую при постоянной температуре, смесь (от 55% до 58% HI), перегоняющуюся при температуре от 126 °С до 127 °С. Кислоту помещают в небольшие флаконы из стекла коричневого цвета, предварительно продутые углерода диоксидом Р или азотом Р, со стеклянными пробками, герметизируют парафином.

Хранят в защищенном от света месте.

Йодная кислота. H_5IO_6 . (M_r 227,94). [10450-60-9].

Кристаллы. Легко растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 122 °С.

Йодплатината реактив.

К 3 мл раствора 100 г/л хлорплатиновой кислоты Р прибавляют 97 мл воды Р и 100 мл раствора 60 г/л калия йодида Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Йодсернистый реактив.

Устройство для приготовления реактива, состоящее из круглодонной колбы вместимостью 3 - 4 л с тремя входными отверстиями для мешалки, термометра и трубки, заполненной осушителем, должно быть закрытым и сухим в процессе подготовки. В колбу помещают 700 мл пиридина безводного Р и 700 мл монометилового эфира этиленгликоля Р, прибавляют при постоянном перемешивании 220 г мелкоизмельченного йода Р, предварительно высушенного над фосфора(V) оксидом Р. Перемешивание продолжают до полного растворения йода (около 30 мин), затем охлаждают колбу до температуры -10 °С и быстро прибавляют при постоянном перемешивании 190 г серы диоксида Р. Температура реакционной смеси не должна превышать 30 °С. Охлаждают.

Установка титра. Около 20 мл метанола безводного Р помещают в сосуд для титрования и титруют приготовленным йодсернистым реактивом (2.1.5.12). Прибавляют точно взвешенное достаточное количество воды Р и повторяют определение воды. Вычисляют количество воды в миллиграммах, соответствующее 1 мл йодсернистого реактива.

1 мл йодсернистого реактива соответствует не менее 3,5 мг воды.

Должны быть приняты меры предосторожности для предотвращения воздействия на растворы атмосферной влаги. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

Хранят в сухом контейнере.

Йодуксусная кислота. $\text{C}_2\text{H}_3\text{IO}_2$. (M_r 185,95). [64-69-7].

Бесцветные или белого или почти белого цвета кристаллы. Растворима в воде и 96% этаноле.

Температура плавления от 82 °С до 83 °С.

5-Йодурацил. $\text{C}_4\text{H}_3\text{IN}_2\text{O}_2$. (M_r 237,98). [696-07-1]. 5-Йод-1Н,3Н-пиримидин-2,4-дион.

Температура плавления около 276 °С с разложением.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Йодоксиуридин. На хроматографическую пластинку наносят 5 мкл раствора 0,25 г/л; на полученной хроматограмме должно быть только одно основное пятно.

Йодэтан. $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$. (M_r 155,97). [75-03-6].

Удержание: не менее 99%.

Жидкость от бесцветного до слегка желтоватого цвета, под действием воздуха и света темнеет. Смешивается с 96% этанолом и большинством органических растворителей.

d_{20}^{20} около 1,95.

n_D^{20} около 1,513.

Температура кипения около 72 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Кадмий. Cd. (A_r 112,41). [7440-43-9].

Блестящий металл серебристо-белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в азотной кислоте и горячей хлороводородной кислоте.

Казеин. [9000-71-9].

Смесь родственных фосфопротеинов, полученных из молока.

Аморфный порошок или гранулы белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде и неполярных органических растворителях, растворим в хлороводородной кислоте концентрированной, с образованием бледно-фиолетового окрашивания. Образует соли с кислотами и основаниями. Изоэлектрическая точка казеина находится при значении pH около 4,7. Щелочные растворы имеют левое вращение плоскости поляризации.

Калия бикарбонат. [298-14-6].

См. [Калия гидрокарбонат Р](#).

Калия бикарбоната раствор насыщенный, метанольный.

См. [Калия гидрокарбоната раствор насыщенный, метанольный Р](#).

Калия бромат. $KBrO_3$. (M_r 167,00). [7758-01-2]. Бромат калия.

Кристаллы или гранулированный порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Калия бромид. KBr . (M_r 119,0). [7758-02-3].

Содержит не менее 98,50% и не более 101,0% KBr в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде и глицерине, мало растворим в 96% этаноле.

Калия бромид, используемый в инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии ([2.1.2.23](#)), должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

ИК-спектр диска калия бромида, толщиной 2 мм, предварительно высушенного при температуре 250 °С в течение 1 ч, должен иметь практически ровную базовую линию в интервале длин волн от 4000 cm^{-1} до 620 cm^{-1} . Не должен иметь максимумов с поглощением более 0,02 над базовой линией, за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440 cm^{-1} и 1630 cm^{-1} .

Калия гидрокарбонат. KHCO_3 . (M_r 100,11). [298-14-6]. Гидрокарбонат калия.

Прозрачные бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Калия гидрокарбоната раствор насыщенный, метанольный.

0,1 г калия гидрокарбоната Р растворяют в 0,4 мл воды Р при нагревании на водяной бане, прибавляют 25 мл метанола Р и перемешивают круговыми движениями, продолжая нагревание до растворения.

Готовят непосредственно перед использованием.

Калия гидроксид. KOH . (M_r 56,11). [1310-58-3]. Гидроксид калия.

Содержит не менее 85,0% и не более 100,5% смеси щелочей в пересчете на KOH .

Твердая кристаллическая масса белого или почти белого цвета в виде палочек, пластинок или бесформенных кусочков. Расплывается на воздухе. Гигроскопичен. Поглощает углерода диоксид.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Калия гидроксида 2 М раствор спиртовой.

12 г калия гидроксида Р растворяют в 10 мл воды Р и доводят объем раствора 96% этанолом Р до 100 мл.

Калия гидроксида 0,5 М раствор спиртовой (10%, об/об).

28 г калия гидроксида Р растворяют в 100 мл 96% спирта Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Калия гидроксида раствор спиртовой.

3 г калия гидроксида Р растворяют в 5 мл воды Р и доводят объем раствора 96% спиртом, свободным от альдегидов, Р до 100 мл. Декантируют прозрачный раствор. Раствор должен быть почти бесцветным.

Калия гидроксида раствор спиртовой Р1.

6,6 г калия гидроксида Р растворяют в 50 мл воды Р и доводят объем раствора этанолом Р до 1000 мл.

Калия гидросульфат. KHSO_4 . (M_r 136,17). [7646-93-7]. Гидросульфат калия.

Прозрачные, бесцветные, гигроскопичные кристаллы. Легко растворим в воде с образованием сильно кислого раствора.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия гидротартрат. $\text{C}_4\text{H}_5\text{KO}_6$. (M_r 188,18). [868-14-4]. Калия гидро(2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диоат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные, слегка матовые кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Калия гидрофталат. $C_8H_5KO_4$. (M_r 204,22). [877-24-7]. Калия гидробензол-1,2-дикарбоксилат.

Кристаллы белого или почти белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Калия гидрофталата 0,2 М раствор.

Раствор калия гидрофталата Р содержит 40,84 г калия гидрофталата в пересчете на $C_8H_5KO_4$ в 1000 мл.

Порошок или кристаллы бесцветные, белого или почти белого цвета, гигроскопический. Легко растворим в воде.

Калия дигидрофосфат. KH_2PO_4 . (M_r 136,1). [7778-77-0]. Дигидрофосфат калия.

Содержит не менее 98,0% и не более 100,5% KH_2PO_4 в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Калия дигидрофосфата 0,2 М раствор.

Раствор калия дигидрофосфата Р содержит 27,22 г в пересчете на KH_2PO_4 в 1000 мл.

Калия дихромат. $K_2Cr_2O_7$. (M_r 294,2). [7778-50-9]. Дихромат дикалия.

Калия дихромат, используемый для калибровки спектрофотометров (2.1.2.24), должен содержать не менее 99,9% $K_2Cr_2O_7$ в пересчете на сухое вещество, высушенное при температуре 130 °С.

Кристаллы оранжево-красного цвета. Растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Количественное определение. 1,000 г калия дихромата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 250,0 мл. 50,0 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 500 мл прибавляют свежеприготовленный раствор, состоящий из 4 г калия йодида Р, 2 г натрия гидрокарбоната Р и 6 мл хлороводородной кислоты Р в 100 мл воды Р. Колбу закрывают пробкой, выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала, свободного от йода, Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 4,903 мг $K_2Cr_2O_7$.

Калия дихромата раствор.

Раствор 106 г/л.

Калия дихромата раствор Р1.

Раствор 5 г/л.

Калия йодат. KIO_3 . (M_r 214,0). [7758-05-6].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

Калия йодид. KI . (M_r 166,0). [7681-11-0]. Йодид калия.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% KI в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в глицерине, растворим в 96% этаноле.

Калия йодида раствор. Раствор 166 г/л.

Калия йодида йодированный раствор.

2 г йода Р и 4 г калия йодида Р растворяют в 10 мл воды Р, после полного растворения доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Калия йодида насыщенный раствор.

Насыщенный раствор калия йодида Р в воде, свободной от углерода диоксида, Р, должен содержать нерастворенные кристаллы. 0,5 мл насыщенного раствора калия йодида смешивают с 30 мл смеси хлороформ Р - уксусная кислота Р (2:3), прибавляют 0,1 мл раствора крахмала Р; если появляется синее окрашивание, то оно должно исчезнуть при прибавлении 0,05 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата.

Хранят в защищенном от света месте.

Калия йодовисмутата раствор.

К 0,85 г висмутанитрата основного Р прибавляют 40 мл воды Р, 10 мл уксусной кислоты ледяной Р и 20 мл раствора 400 г/л калия йодида Р.

Калия йодовисмутата раствор Р1.

100 винной г кислоты Р растворяют в 400 мл воды Р, прибавляют 8,5 г висмута нитрата основного Р, встряхивают в течение 1 ч, прибавляют 200 мл раствора 400 г/л калия йодида Р и энергично встряхивают. Выдерживают 24 ч и фильтруют.

Хранят в защищенном от света месте.

Калия йодовисмутата раствор Р2.

Основной раствор. Суспендируют 1,7 г висмутанитрата основного Р и 20 г винной кислоты Р в 40 мл воды Р. К суспензии прибавляют 40 мл раствора 400 г/л калия йодида Р, встряхивают в течение 1 ч и фильтруют.

Срок хранения раствора несколько дней, при хранении во флаконах оранжевого стекла.

Раствор для опрыскивания. Непосредственно перед использованием смешивают 5 мл основного раствора с 15 мл воды Р.

Калия йодовисмутата раствор разбавленный.

100 г винной кислоты Р растворяют в 500 мл воды Р и прибавляют 50 мл раствора калия йодовисмутата Р1.

Хранят в защищенном от света месте.

Калия карбонат. K_2CO_3 . (M_r 138,21). [584-08-7]. Карбонат дикалия.

Гранулированный порошок белого или почти белого цвета; гигроскопичен. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле безводном.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия-натрия тартрат. $C_4H_4KNaO_6 \cdot 4H_2O$. (M_r 282,22). [6381-59-5].

Бесцветные призматические кристаллы. Очень легко растворим в воде.

Калия нитрат. KNO_3 . (M_r 101,1). [7757-79-1].

Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде.

Калия перйодат. KIO_4 . (M_r 230,0). [7790-21-8].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Калия перманганат. $KMnO_4$. (M_r 158,0). [7722-64-7]. Перманганат калия.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% $KMnO_4$.

Гранулированный порошок темно-фиолетового или коричневатого-черного цвета или кристаллы темно-фиолетового или почти черного цвета, обычно с металлическим блеском.

Растворим в холодной воде, легко растворим в кипящей воде.

Разлагается при взаимодействии с некоторыми органическими веществами.

Калия перманганата раствор в кислоте фосфорной.

3 г калия перманганата Р растворяют в смеси 15 мл фосфорной кислоты Р и 70 мл воды Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Калия перманганата раствор.

Раствор 30 г/л.

Калия перренат. $KReO_4$. (M_r 289,3). [10466-65-6]. Перренат калия.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле, метаноле и пропиленгликоле.

Калия персульфат. $K_2S_2O_8$. (M_r 270,32). [7727-21-1]. Пероксидисульфат дикалия.

Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Водные растворы разлагаются при комнатной температуре, быстрее - при нагревании.

Калия пироантимонат. $KSb(OH)_6$. (M_r 262,90). [12208-13-8]. Гексагидроксоантимонат(V) калия.

Кристаллы или кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде.

Калия пироантимоната раствор.

2 г калия пироантимоната Р растворяют в 95 мл горячей воды Р, быстро охлаждают, прибавляют раствор, содержащий 2,5 г калия гидроксида Р в 50 мл воды Р, и 1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р. Выдерживают в течение 24 ч, фильтруют и доводят водой Р до объема 150 мл.

Калия плюмбита раствор.

1,7 г свинца ацетата Р, 3,4 г калия цитрата Р и 50 г калия гидроксида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Калия сульфат. K_2SO_4 . (M_r 174,26). [7778-80-5]. Сульфат дикалия.

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде.

Калия тартрат. $C_4H_4K_2O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$. (M_r 235,27). [921-53-9]. (2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диоата дикалия гемигидрат.

Гранулированный порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Калия тетраiodомеркура́та раствор.

1,35 г ртути хлорида Р растворяют в 50 мл воды Р, прибавляют 5 г калия йодида Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Калия тетраiodомеркура́та щелочной раствор.

11 г калия йодида Р и 15 г ртути йодида Р растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы полученного раствора и раствора 250 г/л натрия гидроксида Р.

Калия тетраоксалат. $C_4H_3KO_8 \cdot 2H_2O$. (M_r 254,19). [6100-20-5]. Тетраоксалата калия дигидрат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде, растворим в кипящей воде, мало растворим в 96% этаноле.

Калия тиоцианат. $KSCN$. (M_r 97,18). [333-20-0]. Тиоцианат калия.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Калия тиоцианата раствор.

Раствор 97 г/л.

Калия ферриперйодата раствор.

1 г калия перйодата Р растворяют в 5 мл свежеприготовленного раствора 120 г/л калия гидроксида Р, прибавляют 20 мл воды Р и 1,5 мл раствора железа(III) хлорида Р1, доводят свежеприготовленным раствором 120 г/л калия гидроксида Р до объема 50 мл.

Калия феррицианид. $K_3[Fe(CN)_6]$. (M_r 329,26). [13746-66-2]. Гексацианоферрат(III) трикалия.

Кристаллы красного цвета. Легко растворим в воде.

Калия феррицианида раствор.

Промывают 5 г калия феррицианида Р небольшим количеством воды Р, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Калия ферроцианид. $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$. (M_r 422,39). [14459-95-1]. Гексацианоферрата(II) тетракалия тригидрат.

Прозрачные кристаллы желтого цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Калия ферроцианида раствор.

Раствор 53 г/л.

Калия хлорат. $KClO_3$. (M_r 122,55). [3811-04-9]. Хлорат калия.

Порошок или гранулы, или кристаллы белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

Калия хлорид. KCl . (M_r 74,6). [7447-40-7]. Хлорид калия.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% KCl в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле безводном.

Калия хлорид, используемый для инфракрасной абсорбционной спектрофотометрии (2.1.2.23), должен выдерживать следующее дополнительное требование.

ИК-спектр диска калия хлорида, толщиной 2 мм, предварительно высушенного при температуре 250 °С в течение 1 ч, должен иметь практически ровную базовую линию в интервале длин волн от 4000 cm^{-1} до 620 cm^{-1} . Не должен иметь максимумов с поглощением более 0,02 над базовой линией, за исключением максимумов для воды при длинах волн 3440 cm^{-1} и 1630 cm^{-1} .

Калия хлорида 0,1 М раствор.

Раствор калия хлорида Р содержит 7,46 г KCl в пересчете на KCl в 1000 мл.

Калия хромат. K_2CrO_4 . (M_r 194,19). [7789-00-6]. Хромат дикалия.

Кристаллы желтого цвета. Легко растворим в воде.

Калия хромата раствор.

Раствор 50 г/л.

Калия цианид. KCN . (M_r 65,12). [151-50-8]. Цианид калия.

Кристаллический порошок или масса, или гранулы белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Калия цианида раствор.

Раствор 100 г/л.

Калия цитрат. $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$. (M_r 324,4). [6100-05-6]. Трикалия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат.

Калия цитрат содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ в пересчете на безводную субстанцию.

Гранулированный порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Гигроскопичный.

Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Кальконкарбоновая кислота. [3737-95-9].

См. Хальконкарбоновая кислота Р.

Кальконкарбоновой кислоты индикаторная смесь.

См. Хальконкарбоновой кислоты индикаторная смесь Р.

Кальция ацетат. $C_4H_6CaO_4$. (M_r 158,2). [62-54-4]. Кальция диацетат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_4H_6CaO_4$ в пересчете на безводную субстанцию.

Гигроскопичный порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Кальция гидроксид. $Ca(OH)_2$. (M_r 74,09). [1305-62-0]. Дигидроксид кальция.

Порошок белого или почти белого цвета. Почти полностью растворим в 600 частях воды.

Кальция гидроксида раствор.

Свежеприготовленный насыщенный раствор.

Кальция карбонат. $CaCO_3$. (M_r 100,1). [471-34-1]. Карбонат кальция.

Содержит не менее 98,5% и не более 100,5% $CaCO_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета. Практически нерастворим в воде.

Кальция карбоната Р1.

Должен выдерживать требования для кальция карбоната Р и следующее дополнительное требование.

Хлориды (2.1.4.4). Не более 50 ppm.

Кальция лактат. $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$. (M_r 308,3). [41372-22-9]. Лактата кальция пентагидрат.

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% бис(2-гидроксипропаноат кальция) или смесь пентагидратов кальция (2R)-, (2S)- и (2RS)-2-гидроксипропаноатов в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический или гранулированный порошок белого или почти белого цвета, слегка выветривающийся на воздухе.

Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Кальция сульфат. $CaSO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$. (M_r 145,14). [10034-76-1]. Сульфата кальция гемигидрат.

Порошок белого или почти белого цвета. Растворим примерно в 1500 частях воды, практически не растворим в 96% этаноле. При смешивании с водой, масса которой равна половине массы кальция сульфата, порошок быстро затвердевает, превращаясь в твердую

пористую массу.

Кальция сульфата раствор.

5 г кальция сульфата Р взбалтывают со 100 мл воды Р в течение 1 ч и фильтруют.

Кальция хлорид. $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 147,0). [10035-04-8]. Хлорида кальция дигидрат.

Кальция хлорида дигидрат содержит не менее 97,0% и не более 103,0% $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичный.

Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Кальция хлорида раствор.

Раствор 73,5 г/л.

Кальция хлорида 0,01 М раствор.

0,147 г кальция хлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Кальция хлорида 0,02 М раствор.

2,94 г кальция хлорида Р растворяют в 900 мл воды Р, устанавливают рН раствора в пределах от 6,0 до 6,2 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Кальция хлорида 0,025 М раствор.

0,368 г кальция хлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Кальция хлорид Р1. $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (M_r 183,05). Хлорида кальция тетрагидрат.

Содержит не более 0,05 ppmFe.

Кальция хлорид безводный. CaCl_2 . (M_r 110,98). [10043-52-4]. Хлорид кальция.

Содержит не менее 98,0% CaCl_2 в пересчете на сухое вещество.

Гранулы белого или почти белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метаноле.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 5,0%. Определение проводят в сушильном шкафу при температуре 200 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, защищая от воздействия влаги.

Камедь бобов рожкового дерева.

Измельченный эндосперм фруктовых косточек *Ceratonia siliqua* L. Taub.

Порошок белого или почти белого цвета, содержащий от 70% до 80% растворимой в воде смолы, состоящей в основном из галактоманногликона.

Камфора. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [76-22-2].

Камфора рацемическая представляет собой (1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он.

Кристаллический порошок или рыхлая кристаллическая масса белого или почти белого цвета. Легко летучая даже при комнатной температуре.

Мало растворима в воде, очень легко растворима в 96% этаноле и петролейном эфире, легко растворима в жирных маслах, умеренно растворима в глицерине.

Камфора, используемая в газовой хроматографии, должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло лавандовое.

Испытуемый раствор. 10 г/л раствор испытуемой субстанции в гексане Р.

Содержание камфоры, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

(1S)-(+)-10-Камфоросульфоновая кислота. $C_{10}H_{16}O_4S$. (M_r 232,30). [3144-16-9]. (1S,4R)-(+)-2-Оксо-10-борненосульфоновая кислота. [(1S)-7,7-диметил-2-оксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил]метансульфоновая кислота. Кислота Рейхлера.

Кристаллы в виде призм. Гигроскопична, растворима в воде.

Содержит не менее 99,0% (1S)-(+)-10-камфоросульфоновой кислоты.

$[\alpha]_D^{20} + 20 + / - 1$. Определение проводят, используя раствор 43 г/л в воде Р.

Температура плавления около 194 °С с разложением.

ΔA (2.2.41): $10,2 \cdot 10^3$. Определение проводят при длине волны 290,5 нм, используя раствор 1,0 г/л.

Каолин легкий. [1332-58-7].

Очищенный природный алюмосиликат гидратированный. Содержит подходящий диспергатор.

Легкий порошок белого или почти белого цвета, не содержащий твердых спекшихся частиц, маслянистый на ощупь. Практически не растворим в воде и минеральных кислотах.

Крупные частицы. Не более 0,5%.

5,0 г каолина помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой длиной около 160 мм и диаметром 35 мм, прибавляют 60 мл раствора 10 г/л натрия пирогосфата Р, энергично встряхивают и отстаивают в течение 5 мин. С помощью пипетки отбирают 50 мл жидкости на уровне около 5 см ниже поверхности и отбрасывают. К оставшейся жидкости прибавляют 50 мл воды Р, встряхивают, отстаивают в течение 5 мин и удаляют 50 мл, в соответствии с описанием выше. Эту операцию повторяют до тех пор, пока не будет удалено в общей сложности 400 мл. Переносят оставшуюся суспензию в чашку для выпаривания, выпаривают на водяной бане досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса остатка должна быть не более 25 мг.

Мелкие частицы 5,0 г каолина диспергируют в 250 мл воды Р при энергичном встряхивании в течение 2 мин и тотчас выливают в стеклянный цилиндр диаметром 50 мм. С помощью пипетки отбирают 20 мл, помещают в фарфоровую чашку, выпаривают на водяной бане досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Остаток суспензии отстаивают при температуре 20 °С в течение 4 ч и с помощью пипетки удаляют 20 мл на уровне точно 5 см ниже поверхности, не взмучивая осадок. Остаток помещают в фарфоровую чашку, выпаривают досуха и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса второго остатка должна быть не менее 70% от массы первого остатка.

Каприловый спирт.

См. [Деканол Р](#).

Карбазол. $C_{12}H_9N$. (M_r 167,19). [86-74-8]. Дибензопиррол.

Кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, мало растворим в этаноле безводном.

Температура плавления около 245 °С.

Карбомер. [9007-20-9].

Поперечно-сшитый полимер акриловой кислоты, после высушивания при температуре 80 °С в течение 1 ч содержит большое количество карбоксильных групп (CO_2H , от 56% до 68%).

Средняя молекулярная масса около $3 \cdot 10^6$.

pH ([2.1.2.3](#)). Около 3.

Измеряют pH суспензии 10 г/л.

Карбофенотион. $C_{11}H_{16}ClO_2PS_3$. (M_r 342,87). [786-19-6]. О,О-Диэтил-S-[[[4-хлорфенил)тио]метил]фосфордитиоат.

Жидкость желтоватого цвета. Практически нерастворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

d_4^{25} около 1,27.

Для частной фармакопейной статьи Ланолин может быть использован сертификационный раствор сравнения (10 нг/мкл в изооктане).

Карвакрол. $C_{10}H_{14}O$. (M_r 150,22). [499-75-2]. 5-Изопропил-2-метилфенол.

Жидкость коричневатого цвета. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% спирте.

d_{20}^{20} около 0,975.

n_D^{20} около 1,523.

Температура кипения около 237 °С.

Карвакрол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной.

Испытуемый раствор. 0,1 г растворяют в 10 мл ацетона Р.

Содержание карвакрола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Карвон. $C_{10}H_{14}O$. (M_r 150,2). [2244-16-8]. (+)-*n*-мета-6,8-диен-2-он. (5S)-2-Метил-5-(1-метилэтенил)циклогекс-2-енон.

Жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,965.

n_D^{20} около 1,500.

$[\alpha]_D^{20}$ около +61.

Температура кипения около 230 °С.

Карвон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной, используя карвон в качестве испытуемого раствора.

Содержание карвона, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Катехин. $C_{15}H_{14}O_6 \cdot H_2O$. (M_r 290,3, для безводного вещества). [154-23-4]. (+)-(2R,3S)-2-(3,4-Дигидроксифенил)3,4-дигидро-2H-хромен-3,5,7-триол.

Катехол. Цианиданол. Цианидол.

Катионообменная смола.

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке полимера, состоящего из полистирола, поперечно-сшитого 8% дивинилбензола. Выпускают в виде сферических гранул.

Катионообменная смола Р1.

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке полимера, состоящего из полистирола, поперечно-сшитого 4% дивинилбензола.

Выпускают в виде сферических гранул.

Катионообменная смола сильная (кальциевая форма).

Смола в кальциевой форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке полимера, состоящего из полистирола, поперечно-сшитого 8% дивинилбензола.

Катионообменная смола сильная (натриевая форма).

Смола в натриевой форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке полимера, состоящего из полистирола, поперечно-сшитого дивинилбензола.

Кетостеариловый спирт. [67762-27-0].

Смесь твердых алифатических спиртов, главным образом октадекан-1-ол (стеариловый спирт, $C_{18}H_{38}O$, M_r 270,5) и гексадекан-1-ол (цетиловый спирт, $C_{16}H_{34}O$, M_r 242,4), животного или растительного происхождения.

Содержит не менее 40,0% стеарилового спирта и в сумме не менее 90,0% стеарилового спирта и цетилового спирта.

Воскоподобная масса белого или бледно-желтого цвета, пластины, хлопья или гранулы.

Практически нерастворим в воде, растворим в 96% этаноле и в петролейном эфире. При плавлении смешивается с жирными маслами, с жидким парафином и с расплавленным шерстяным жиром.

Кизельгур G.

Состоит из кизельгура, обработанного хлороводородной кислотой и кальцинированного, к которому прибавлено около 15% кальция сульфата гемигидрата.

Мелкий порошок серовато-белого цвета; при растирании с водой серый цвет становится более выраженным. Средний размер частиц от 10 мкм до 40 мкм.

Кальция сульфат. Определение проводят методом, указанным для силикагеля G P.

pH (2.1.2.3). От 7 до 8. Измеряют pH суспензии, полученной встряхиванием 1 г с 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, P в течение 5 мин.

Хроматографическая разделяющая способность. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26). Пластинки готовят, используя взвесь кизельгура G с раствором 2,7 г/л натрия ацетата P. На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл раствора, содержащего по 0,1 г/л лактозы, сахарозы, глюкозы и фруктозы в пиридине P. Хроматографируют в системе растворителей вода P - 2-пропанол P - этилацетат P (12:23:65). Время прохождения фронта растворителей на расстояние 14 см около 40 мин. Пластинку сушат на воздухе, опрыскивают раствором анисового альдегида P, расходуя около 10 мл и нагревают при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 5 мин.

На хроматограмме должны обнаруживаться четыре четких, хорошо разделенных без "хвостов", пятна.

Кизельгур для хроматографии.

Легкий порошок белого или желтовато-белого цвета. Практически не растворим в воде, разбавленных кислотах и органических растворителях.

Скорость фильтрации. Используют хроматографическую колонку размером 0,25 м x 10 мм с пластинкой из пористого стекла (100) и двумя отметками на высоте 0,10 м и 0,20 м над пластинкой. Колонку заполняют испытуемым веществом до первой отметки, а до второй отметки заполняют водой P. Когда первые капли начинают вытекать из колонки, снова заполняют до второй отметки водой P и измеряют время вытекания из колонки первых 5 мл воды. Скорость потока должна быть не менее 1 мл/мин.

Цветность (2.1.2.2, метод I). Элюат, полученный при испытании на скорость фильтрации, должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 1,00 г прибавляют 10 мл воды Р, энергично взбалтывают и выдерживают в течение 5 мин. Суспензию фильтруют через фильтр, предварительно промытый горячей водой Р до нейтральной реакции в промывной воде. К 2,0 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного Р; раствор должен иметь желтое окрашивание. К 2,0 мл фильтрата прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина Р1; допускается слабо розовое окрашивание раствора.

Водорастворимые вещества. 10,0 г помещают в хроматографическую колонку размером 0,25 м x 10 мм, элюируют водой Р, собирая первые 20 мл элюата, выпаривают досуха, остаток сушат при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса остатка должна быть не более 10 мг.

Железо (2.1.4.9). Не более 200 ppm.

К 0,50 г прибавляют 10 мл смеси равных объемов хлороводородной кислоты Р1 и воды Р, энергично встряхивают, выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. 1,0 мл фильтрата должен выдерживать испытание на железо.

Потеря в массе после прокаливания. Не более 0,5%.

Во время прокаливания (600 +/- 50 °С) вещество не должно иметь коричневую или черную окраску.

Кислород. O₂. (M_r 32,00).

Содержит не менее 99,99% (об/об) O₂.

Азот и аргон. Не более 100 ppm.

Углерода диоксид. Не более 10 ppm.

Углерода монооксид. Не более 5 ppm.

Кислотный синий 83. C₄₅H₄₄N₃NaO₇S₂. (M_r 826). [6104-59-2].

Цветной индекс (С. I.) N 42660.

Бриллиантовый синий. Кумасси бриллиантовый синий Р 250.

Порошок коричневого цвета. Не растворим в холодной воде, мало растворим в кипящей воде и этаноле безводном, растворим в кислоте серной, уксусной кислоте ледяной и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Кислотный синий 90. C₄₇H₄₈N₃NaO₇S₂. (M_r 854). [6104-58-1].

Цветной индекс (С. I.) N 42655.

Натрий[4-[[4-[(4-этоксифенил)амино]фенил][4-(этил)(3-сульфонатобензил)амино]фенил]метилен]циклогекса-2,5-диен-1-илиден](этил)-(3-сульфонатобензил)аммоний.

Порошок темно-коричневого цвета с фиолетовым блеском и с вкрапленными частицами, имеющих металлический блеск. Растворим в воде и этаноле безводном.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 5,0%. 0,500 г сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ более 500 в пересчете на сухое вещество. Определение проводят при длине волны

577 нм, используя раствор 0,01 г/л в буферном растворе с рН 7,0.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 5,0%.

0,500 г сушат в сушильном шкафу при температуре от 100 °С до 105 °С.

Кислотный синий 92. $C_{26}H_{16}N_3Na_3O_{10}S_3$. (M_r 695,6). [3861-73-2].

Цветной индекс (С. I.) N 13390.

Кумасси синий. Аназолен натрий. Тринатрия 8-гидрокси-4'-(фениламино)азонафталин-3,5',6-трисульфонат.

Кристаллы темно-синего цвета. Мало растворим в 96% этаноле, растворим в воде, ацетоне и моноэтиловом эфире этиленгликоля.

Кислотного синего 92 раствор.

0,5 г кислотного синего 92 Р растворяют в смеси 10 мл уксусной кислоты ледяной Р, 45 мл 96% этанола Р и 45 мл воды Р.

Клобетазола пропионат. $C_{25}H_{32}ClFO_5$. (M_r 467,0). [25122-46-7].

21-Хлор-9-фтор-11 β ,17-дигидрокси-16 β -метилpregна-1,4диен-3,20-дион-17-пропионат .

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и ацетоне.

$[\alpha]_D^{20}$: около + 104 (в диоксане).

Температура плавления около 196 °С.

Кобальта нитрат. $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 291,0). [10026-22-9]. Нитрата кобальта(II) гексагидрат.

Мелкие кристаллы гранатового цвета. Очень легко растворим в воде.

Кобальта хлорид. $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 237,93). [7791-13-1]. Хлорид кобальта(II), гексагидрат.

Кристаллический порошок красного цвета или кристаллы темно-красного цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Кодеин. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 317,4). [6059-47-8].
7,8 - Дидегидро- 4,5 α - эпокси- 3 - метокси- 17 - метилморфинан- 6 α - ол .

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворим в кипящей воде, легко растворим в 96% этаноле.

Кодеина фосфат. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{P} \cdot \text{SH}_2\text{O}$. (M_r 406,4). [52-28-8].
7,8 - Дидегидро- 4,5 α - эпокси- 3 - метокси- 17 - метилморфинан- 6 α - ола фосфата
гемигидрат.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{P} \cdot \text{SH}_2\text{O}$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, или небольшие бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, мало растворим или очень мало растворим в 96% этаноле.

Конго красный. $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}_2$. (M_r 696,7). [573-58-0]. Динатрий (бифенил-4,4'-диил-бис-2,2'азо)бис(1-аминонафталин-4-сульфонат).

Показатель Шульца N 360.

Цветной индекс (C.I.) N 22120.

Порошок коричневатого-красного цвета. Растворим в воде.

Конго красного бумага.

Полоски фильтровальной бумаги погружают на несколько минут в раствор конго красного Р. Высушивают.

Конго красного раствор.

0,1 г конго красного Р растворяют в смеси 20 мл 96% этанола Р и воды Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,2 мл раствора конго красного и 0,3 мл 0,1 М хлороводородной кислоты; появляется синее окрашивание, которое должно перейти в розовое при прибавлении не более 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Изменение окраски. От синей до розовой в интервале pH 3,0 - 5,0.

Коричный альдегид. C_9H_8O . (M_r 132,16). [104-55-2]. 3-Фенилпропеналь.

Маслянистая жидкость от желтоватого до зеленовато-желтого цвета. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле.

n_D^{20} около 1,620.

Хранят в прохладном защищенном от света месте.

Кортизон. $C_{21}H_{28}O_5$. (M_r 360,44). [53-06-5].

Содержит не менее 95,0% $C_{21}H_{28}O_5$.

Температура плавления от 223 °С до 228 °С.

Кортизона ацетат. $C_{23}H_{30}O_6$. (M_r 402,5). [50-04-4]. 17-Гидрокси-3,11,20-триооксопрегн-4-ен-21-илацетат.

Содержит не менее 97,0% и не более 103,0% $C_{23}H_{30}O_6$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в метилхлориде, растворим в диоксане, умеренно растворим в ацетоне, малорастворим в 96% этаноле и в метаноле. Обладает полиморфизмом.

Кофеин. $C_8H_{10}N_4O_2$. (M_r 194,2). [58-08-2]. 1,3,7-Триметил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,5% $C_8H_{10}N_4O_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок или шелковистые кристаллы белого или почти белого цвета. Легко сублимируется.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, мало растворим в 96% этаноле.

Растворяется в концентрированных растворах щелочных бензоатов или салицилатов.

Кофейная кислота. $C_9H_8O_4$. (M_r 180,16). [331-39-5]. (Е)-3-(3,4-дигидроксифенил) пропановая кислота.

Кристаллы или пластинки белого или почти белого цвета. Легко растворима в горячей воде и 96% этаноле, умеренно растворима в холодной воде.

Температура плавления около 225 °С с разложением.

Свежеприготовленный раствор с pH 7,6 имеет два максимума поглощения (2.1.2.24) при длинах волн 293 нм и 329 нм.

Крахмал растворимый. [9005-84-9].

Порошок белого или почти белого цвета.

.Крахмала раствор.

1,0 г крахмала растворимого Р растирают в порошок с 5 мл воды Р, полученную смесь медленно при постоянном перемешивании вливают в 100 мл кипящей воды Р, содержащей 10 мг ртути йодида Р.

При каждом использовании реактива проводят испытание на чувствительность.

Испытание на чувствительность. К смеси 1 мл раствора крахмала и 20 мл воды Р прибавляют около 50 мг калия йодида Р и 0,05 мл раствора йода Р1; раствор должен иметь синее окрашивание.

Крахмала раствор Р1.

1 г крахмала растворимого Р смешивают с небольшим количеством холодной воды Р. Полученную смесь прибавляют при перемешивании к 200 мл кипящей воды Р, добавляют 250 мг салициловой кислоты Р, кипятят в течение 3 мин и тотчас охлаждают.

Срок хранения. От 2 до 3 недель при температуре от 4 °С до 10 °С.

Свежий раствор крахмала готовят в случае нерезкого перехода окраски от синей к бесцветной в точке эквивалентности.

Испытание на чувствительность. К 2 мл раствора крахмала Р1 прибавляют 20 мл воды Р, около 50 мг калия йодида Р и 0,05 мл раствора йода Р1; полученный раствор должен иметь синее окрашивание.

Крахмала раствор Р2.

1,0 г крахмала растворимого Р растирают с 5 мл воды Р и при перемешивании вливают смесь в 100 мл кипящей воды Р. Используют свежеприготовленный раствор.

Испытание на чувствительность. К 1 мл раствора крахмала Р1 прибавляют 20 мл воды Р, около 50 мг калия йодида Р и 0,05 мл раствора йода Р1; полученный раствор должен иметь синее окрашивание.

Крахмала раствор, свободный от йодидов.

Готовят раствор в соответствии с указаниями для раствора крахмала Р, но без ртути йодида. Готовят непосредственно перед использованием.

Крахмала раствор с калия йодидом.

0,75 г калия йодида Р растворяют в 100 мл воды Р, нагревают до кипения и прибавляют при перемешивании раствор 0,5 г крахмала растворимого Р в 35 мл воды Р. Кипятят в течение 2 мин и охлаждают.

Испытание на чувствительность. Смесь, состоящая из 15 мл раствора крахмала с калия йодидом, 0,05 мл уксусной кислоты ледяной Р и 0,3 мл раствора йода Р2; смесь должна иметь синее окрашивание.

Крезол. C_7H_8O . (M_r 108,14). [95-48-7]. о-Крезол. 2-Метилфенол.

Кристаллы или переохлажденная жидкость, темнеющая на свету и воздухе. Смешивается с этанолом безводным, растворим примерно в 50 частях воды и растворах гидроксидов щелочных

металлов.

d_{20}^{20} около 1,05.

n_D^{20} от 1,540 до 1,550.

Температура кипения около 190 °С.

Температура затвердевания (2.1.2.17). Не ниже 30,5 °С.

Остаток после выпаривания. Не более 0,1% (м/м).

Выпаривают на водяной бане и сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Хранят в защищенном от кислорода, света и влаги месте, перед использованием перегоняют.

Крезоловый красный. $C_{21}H_{18}O_5S$. (M_r 382,4). [1733-12-6]. Крезолсульфонфталеин. 4,4'-(3Н-2,1-Бензоксатиол-3-илиден)бис-(2-метилфенол)S,S-диоксид.

Кристаллический порошок красновато-коричневого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Крезолового красного раствор.

0,1 г крезолового красного Р растворяют в смеси 2,65 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% этанола Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,1 мл раствора крезолового красного и 0,15 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется пурпурно-красное окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,15 мл 0,02 М хлороводородной кислоты.

Изменение окраски. От желтой до красной в интервале рН от 7,0 до 8,6.

м-Крезоловый пурпурный. $C_{21}H_{18}O_5S$. (M_r 382,43). [2303-01-7]. м-Крезолсульфонфталеин.

Кристаллический порошок оливково-зеленого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле, уксусной кислоте ледяной и метаноле.

м-Крезолового пурпурного раствор.

0,1 г м-крезолового пурпурного Р растворяют в 13 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида, доводят объем раствора водой Р до 100 мл и перемешивают.

Изменение окраски. От красной до желтой в интервале рН от 1,2 до 2,8. От желтой до фиолетовой в интервале рН от 7,4 до 9,0.

Кремневольфрамовая кислота. $H_4SiW_{12}O_{40} \cdot H_2O$. [11130-20-4].

Кристаллы белого или желтовато-белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворима в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Кристаллический фиолетовый. $C_{25}H_{30}ClN_3$. (M_r 408,0). [548-62-9].

Показатель Шульца N 78.

Цветной индекс (С. I.) N 42555. Гексаметилпарарозанилина хлорид.

Кристаллы или порошок темно-зеленого цвета. Растворим в воде и 96% этаноле.

Кристаллического фиолетового раствор.

0,5 г кристаллического фиолетового Р растворяют в уксусной кислоте безводной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты безводной Р прибавляют 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового; появляется голубовато-фиолетовое окрашивание, которое должно перейти в голубовато-зеленое при прибавлении 0,1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

Ксантгидрол. $C_{13}H_{10}O_2$. (M_r 198,22). [90-46-0], 9-Ксантенол.

Содержит не менее 90,0% $C_{13}H_{10}O_2$.

Порошок от белого до светло-желтого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле и уксусной кислоте ледяной. Доступен так же в виде раствора, содержащего от 90 г/л до 110 г/л ксантгидрола в метаноле Р.

Температура плавления около 123 °С.

Количественное определение. 0,300 г ксантгидрола помещают в колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 3 мл метанола Р или используют 3,0 мл раствора. Прибавляют 50 мл уксусной кислоты ледяной Р и по каплям при встряхивании 25 мл раствора 20 г/л мочевины Р. Отстаивают 12 ч, затем фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2). Осадок на фильтре промывают 20 мл 96% этанола Р, сушат в при температуре от 100 °С до 105 °С и взвешивают.

1 г осадка соответствует 0,9429 г ксантгидрола.

Хранят в защищенном от света месте. Метанольный раствор следует хранить в небольших герметично закрытых ампулах и при необходимости перед использованием фильтровать.

Ксантгидрол Р1.

Должен выдерживать требования для ксантгидрола Р и следующее дополнительное требование.

Содержит не менее 98% $C_{13}H_{10}O_2$.

Ксантгидрола раствор.

К 100 мл уксусной кислоты безводной Р прибавляют 0,1 мл раствора 100 г/л ксантгидрола Р в метаноле Р, 1 мл хлороводородной кислоты Р и выдерживают 24 ч перед использованием.

Ксиленоловый оранжевый. $C_{31}H_{28}N_2Na_4O_{13}S$. (M_r 761). [3618-43-7]. Тетранатрий 3,3'-(3Н-2,1-бензокса-тиол-3-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)метилениминобисацетат] S,S-диоксид.

Кристаллический порошок красновато-коричневатого цвета. Растворим в воде.

Ксиленолового оранжевого индикаторная смесь.

Растирают в порошок 1 часть ксиленолового оранжевого Р с 99 частями калия нитрата Р.

Испытание на чувствительность. К 50 мл воды Р прибавляют 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р, 50 мг индикаторной смеси ксилолового оранжевого и 0,05 мл раствора свинца(II) нитрата Р. Прибавляют гексаметиленetetрамин Р до тех пор, пока окраска раствора не изменится от желтой до фиолетово-красной; после прибавления 0,1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата окраска раствора должна измениться на желтую.

Ксилоза. $C_5H_{10}O_5$. (M_r 150,1). [58-86-6]. D-Ксилопираноза.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные иглы.

Легко растворима в воде, растворима в горячем 96% этаноле.

Ксилол. C_8H_{10} . (M_r 106,17). [1330-20-7].

Смесь изомеров. Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,867.

n_D^{20} около 1,497.

Температура кипения около 138 °С.

о-Ксилол. C_8H_{10} . (M_r 106,17). [95-47-6]. 1,2-Диметилбензол.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,881.

n_D^{20} около 1,505.

Температура кипения около 144 °С.

Температура плавления около -25 °С.

м-Ксилол. C_8H_{10} . (M_r 106,17). [108-38-3]. 1,3-Диметилбензол.

Прозрачная бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,884.

n_D^{20} около 1,497.

Температура кипения около 139 °С.

Температура плавления около 47 °С.

Кукурузное масло.

Маслянистая жидкость, получаемая из семян *Zea mays* L., путем отжима или экстракции.

Прозрачное масло светло-желтого или желтого цвета.

Практически нерастворимо в воде и в 96% этаноле, смешивается с петролейным эфиром (40 - 60 °С) и метилхлоридом.

d_{20}^{20} около 0,920.

n_D^{20} около 1,474.

Кумасси красящий раствор.

Раствор 1,25 г/л кислотного синего 83 Р в смеси растворителей уксусная кислота ледяная Р - метанол Р - вода Р (1:4:5). Фильтруют.

Кумасси синий. [3861-73-2]. См. [Кислотный синий 92 Р](#).

Кумасси синего раствор. См. [Кислотного синего 92 раствор Р](#).

Куркумин. $C_{21}H_{20}O_6$. (M_r 368,38). [458-37-7]. 1,7-Бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)гепта-1,6-диен-3,5-дион.

Кристаллический порошок оранжево-коричневого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления около 183 °С.

Лавандулол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). [498-16-8]. (R)-5-метил-2-(1-метилэтил)-4-гексан-1-ол.

Маслянистая жидкость с характерным запахом.

Лавандулол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии [\(2.1.2.27\)](#) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло лавандовое.

Испытуемый раствор. Испытуемая субстанция.

Содержание лавандулола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 90,0%.

Лавандулола ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196,3). [25905-14-0]. 2-Изопропенил-5-метилгекс-4-ен-1-ил ацетат.

Бесцветная жидкость с характерным запахом.

Лавандулола ацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии [\(2.1.2.27\)](#) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло лавандовое.

Испытуемый раствор. Испытуемая субстанция.

Содержание лавандулола ацетата, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 93,0%.

Лакмус. [1393-92-6].

Показатель Шульца N 1386.

Пигмент сине-фиолетового цвета, полученный из различных видов *Rocella*, *Lecanora* или других лишайников. Растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Изменение окраски. От красной до синей в интервале pH 5 - 8.

Лакмусовая бумага синяя.

10 частей грубо измельченного лакмуса Р кипятят со 100 частями 96% этанола Р в течение 1 ч. Спирт декантируют, к остатку прибавляют смесь из 45 частей 96% этанола Р и 55 частей воды Р. Через 2 дня прозрачную жидкость декантируют, пропитывают полоски фильтровальной бумаги полученным раствором и сушат.

Испытание на чувствительность. Полоску фильтровальной бумаги размером 10 мм x 60 мм погружают в смесь 10 мл 0,02 М хлороводородной кислоты и 90 мл воды Р. При встряхивании бумага должна приобрести красное окрашивание в течение 45 с.

Лакмусовая бумага красная.

К синему экстракту лакмуса прибавляют по каплям хлороводородную кислоту разбавленную Р до перехода синей окраски в красную. Полоски фильтровальной бумаги пропитывают полученным раствором и сушат.

Испытание на чувствительность. Полоску фильтровальной бумаги размером 10 мм x 60 мм погружают в смесь 10 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида и 90 мл воды Р. При встряхивании бумага должна приобрести синее окрашивание в течение 45 с.

Лактобионовая кислота. $C_{12}H_{22}O_{12}$. (M_r 358,30). [96-82-2].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворима в воде, практически не растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 115 °С.

Лактоза. $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$. (M_r 360,3). [5989-81-1]. Лактозы моногидрат.
О-β-d-Галактопиранозил-(1 → 4)-α-d-глюкопиранозы .

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Легко растворима в воде, практически нерастворима в этаноле (96%).

Лантана(III) нитрат. $La(NO_3) \cdot 6H_2O$. (M_r 433,0). [10277-43-7].

Нитрата лантана(III) гексагидрат.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

Легко растворим в воде.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Лантана (III) нитрата раствор.

Раствор 50 г/л.

Лантана триоксид. La_2O_3 . (M_r 325,81). [1312-81-8]. Оксид лантана(III).

Аморфный порошок почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в разбавленных минеральных кислотах, поглощает углерода диоксид из воздуха.

Кальций. Не более 5 ppm.

Лантана хлорида раствор.

К 58,65 г лантана триоксида Р медленно прибавляют 100 мл хлороводородной кислоты Р, нагревают до кипения, охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Лауриловый спирт. $C_{12}H_{26}O$. (M_r 186,3). [112-53-8]. Додекан-1-ол.

d_{20}^{20} около 0,820.

Температура кипения от 24 °С до 27 °С.

Содержит не менее 98,0% $C_{12}H_{26}O$. Определяют методом газовой хроматографии.

Лейцин. $C_6H_{13}NO_2$. (M_r 131,2). [61-90-5]. (2S)-2-Амино-4-метилпентановая кислота.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_6H_{13}NO_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Представляет собой продукт ферментации, экстракт или белковый гидролизат.

Кристаллический порошок или блестящие пластинки белого или почти белого цвета.

Умеренно растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Растворяется в разбавленных минеральных кислотах и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Лимонен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,23). [5989-27-5]. D-Лимонен. (+)-п-Мента-1,8-диен. (R)-4-Изопропенил-1-метилциклогекс-1-ен.

Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,84.

n_D^{20} от 1,471 до 1,474.

$[\alpha]_D^{20}$ около + 124.

Температура кипения от 175 °С до 177 °С.

Лимонен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной, используя лимонен в качестве испытуемого раствора.

Содержание лимонена, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 99%.

Лимонная кислота моногидрат.

$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$. (M_r 210,1). [5949-29-1]. 2-Гидрокси-пропан-1,2,3-трикарбоновой кислоты моногидрат.

Содержит не менее 99,5% и не более 100,5% $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, бесцветные кристаллы или гранулы. Выветривается на воздухе.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

При использовании в испытании на железо, кислота лимонная должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

0,5 г лимонной кислоты растворяют в 10 мл воды Р, прибавляют 0,1 мл тиогликолевой кислоты Р, перемешивают, прибавляют раствор аммиака Р до щелочной реакции и доводят объем полученного раствора водой Р до 20 мл. Раствор не должен окрашиваться в розовый цвет.

Лимонная кислота безводная. $C_6H_8O_7$. (M_r 192,1). [77-92-9]. 2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота.

Содержит не менее 99,5% и не более 100,5% $C_6H_8O_7$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, бесцветные кристаллы или гранулы.

Очень легко растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 153 °С с разложением.

Лимонное масло.

Эфирное масло, полученное с использованием механических средств без тепловой обработки, из свежей кожицы *Citrus limon* (L.) Burman fil.

Прозрачная, подвижная, бледно-желтая или зеленовато-желтая жидкость. При низких температурах мутнеет. Имеет характерный запах.

Линалила ацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196,3). [115-95-7]. (RS)-1,5-диметил-1-винилгекс-4-енилацетат.

Бесцветная или слегка желтая жидкость с сильным запахом бергамота и лаванды.

d_{25}^{25} от 0,895 до 0,912.

n_D^{20} от 1,448 до 1,451.

Температура кипения около 215 °С.

Линалила ацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло цветков померанца, используя линалила ацетат в качестве испытуемого раствора.

Содержание линалилацета, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть

не менее 95,0%.

Линалол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). [78-70-6]. (RS)-3,7-Диметилוקта-1,6-диен-3-ол.

Смесь двух стереоизомеров (ликареола и кориандрола).

Жидкость. Практически не растворим в воде.

d_{20}^{20} около 0,860.

n_D^{20} около 1,462.

Температура кипения около 200 °С.

Линалол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло анисовое, используя линалол в качестве испытуемого раствора.

Содержание линалола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Литий. Li. (A_r 6,94). [7439-93-2].

Мягкий металл, на свежем срезе серебристо-серого цвета, при контакте с воздухом быстро становится тусклым. Бурно реагирует с водой с образованием водорода и раствора лития гидроксида; растворим в метаноле с образованием водорода и раствора лития метоксида; практически не растворим в петролейном эфире.

Хранят под петролейным эфиром или жидким парафином.

Лития гидроксид. $LiOH \cdot H_2O$. (M_r 41,96). [1310-66-3]. Гидроксида лития моногидрат.

Гранулированный порошок белого или почти белого цвета. Является сильной щелочью, быстро поглощает воду и углерода диоксид, растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Лития карбонат. Li_2CO_3 . (M_r 73,89), [554-13-2]. Карбонат дилития.

Легкий порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле. Насыщенный раствор при температуре 20 °С содержит около 13 г/л Li_2CO_3 .

Лития метаборат безводный. $LiBO_2$. (M_r 49,75). [13453-69-5]. Метаборат лития.

Лития сульфат. $Li_2SO_4 \cdot H_2O$. (M_r 127,96). [10102-25-7]. Сульфата дилития моногидрат.

Бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Лития хлорид. $LiCl$. (M_r 42,39). [7447-41-8]. Хлорид лития.

Кристаллический порошок или гранулы, или кубические кристаллы; расплывается на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в ацетоне и 96% этаноле. Водные растворы имеют

нейтральную или слабо щелочную реакцию.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Люголя раствор.

0,5 г йода Р и 1 г калия йодида Р растворяют в небольшом количестве воды Р и доводят объем полученного раствора водой Р до 100 мл.

Магний. Mg. (A_r 24,31). [7439-95-4].

Лента, или стружка, или проволока серебристо-белого цвета, или порошок серого цвета.

Магния ацетат. C₄H₆MgO₄·4H₂O (M_r 214,45). [16674-78-5]. Ацетата магния тетрагидрат.

Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Магния нитрат. Mg(NO₃)₂·6H₂O. (M_r 256,41). [13446-18-9]. Нитрата магния гексагидрат.

Бесцветные прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Магния нитрата раствор.

17,3 г магния нитрата Р растворяют при осторожном нагревании в 5 мл воды Р, прибавляют 80 мл 96% этанола Р, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Магния нитрата раствор Р1.

20 г магния нитрата Р (Mg(NO₃)₂·6H₂O) растворяют при осторожном нагревании в воде дистиллированной деионизированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. Непосредственно перед использованием 10 мл полученного раствора доводят водой дистиллированной деионизированной Р до объема 100 мл. В 5 мкл раствора содержится 0,06 мг Mg(NO₃)₂.

Магния оксид. MgO. (M_r 40,30). [1309-48-4].

Магния оксид легкий содержит не менее 98,0% и не более 100,5% MgO в пересчете на прокаленную субстанцию.

Мелкий аморфный порошок белого или почти белого цвета.

Практически не растворим в воде. Растворяется в разбавленных кислотах со слабым выделением пузырьков газа.

Магния оксид Р1.

Должен выдерживать требования для магния оксида Р со следующими изменениями.

Мышьяк (2.1.4.2, [метод А](#)). Не более 2 ppm.

0,5 г магния оксида растворяют в смеси 5 мл воды Р и 5 мл хлороводородной кислоты Р1.

Тяжелые металлы (2.1.4.8, [метод А](#)). Не более 10 ppm. 1,0 г магния оксида растворяют в

смеси 3 мл воды Р и 7 мл хлороводородной кислоты Р1, прибавляют 0,05 мл раствора фенолфталеина Р и раствора аммиака концентрированного Р до получения розового окрашивания. Избыток аммиака нейтрализуют уксусной кислотой ледяной Р, прибавляют 0,5 мл избытка кислоты, доводят водой Р до объема 20 мл и фильтруют при необходимости. 12 мл раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 5 мл стандартного раствора свинца (1 ppm Pb²⁺) Р и 5 мл воды Р.

Железо (2.1.4.9). Не более 50 ppm. 0,2 г магния оксида растворяют в 6 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 10 мл.

Магния оксид тяжелый. MgO. (M_r 40,30). [1309-48-4].

Содержит не менее 98,0% и не более 100,5% MgO в пересчете на прокаленную субстанцию.

Мелкий порошок белого или почти белого цвета.

Практически не растворим в воде. Растворяется в разбавленных кислотах со слабым выделением пузырьков газа.

Магния сульфат. MgSO₄·7H₂O. (M_r 246,5). [10034-99-8]. Сульфата меди(II) гептагидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% MgSO₄·7H₂O в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или блестящие бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Магния хлорид. MgCl₂·6H₂O. (M_r 203,3). [7791-18-6]. Хлорида магния гексагидрат.

Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% MgCl₂·6H₂O.

Бесцветные кристаллы. Гигроскопичный.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Макрогол 200. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 200.

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная вязкая жидкость. Легко растворим в ацетоне и этаноле безводном, практически не растворим в жирных маслах.

d_{20}^{20} около 1,127.

n_D^{20} около 1,450.

Макрогол 200 Р1.

500 мл макрогола 200 Р помещают в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, отгоняют летучие вещества при температуре 60 °С в течение 6 ч, используя ротационный испаритель и вакуум от 1,5 кПа до 2,5 кПа.

Макрогол 300. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 300.

Прозрачная, вязкая, бесцветная или почти бесцветная гигроскопичная жидкость.

Смешивается с водой, очень легко растворим в ацетоне, 96% этаноле и метилхлориде,

практически не растворим в жирных и минеральных маслах.

Макрогол 400. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 400.

Прозрачная, вязкая, бесцветная или почти бесцветная гигроскопичная жидкость.

Смешивается с водой, очень легко растворим в ацетоне, 96% этаноле и метиленхлориде, практически не растворим в жирных и минеральных маслах.

Макрогол 600. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 600.

Прозрачная, вязкая, бесцветная или почти бесцветная гигроскопичная жидкость.

Смешивается с водой, очень легко растворим в ацетоне, 96% этаноле и метиленхлориде, практически не растворим в жирных и минеральных маслах.

Макрогол 1000. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 1000.

Белая или почти белая, гигроскопичная, воскоподобная или парафиноподобная масса.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метиленхлориде, практически не растворим в жирных и минеральных маслах.

Макрогол 1500. [25322-68-3]. Полиэтиленгликоль 1500.

Белая или почти белая воскоподобная или парафиноподобная масса.

Очень легко растворим в воде и метиленхлориде, легко растворим в 96% этаноле, практически не растворим в жирных и минеральных маслах.

Макрогол 20 000. Полиэтиленгликоль 20 000.

Белая или почти белая воскоподобная или парафиноподобная масса.

Очень легко растворим в воде, растворим в метиленхлориде, практически не растворим в 96% этаноле, жирных и минеральных маслах.

Макрогол 20 000 2-нитротерефталат.

Полиэтиленгликоль 20 000 2-нитротерефталат.

Макрогол 20 000 Р модифицированный обработкой кислотой 2-нитротерефталевой. Твердая воскообразная масса белого или почти белого цвета. Растворим в ацетоне.

Малахитовый зеленый. $C_{23}H_{25}ClN_2$. (M_r 364,91). [123333-61-9]. [4-[[4-(диметиламино)фенил]фенил-метилен]-циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диметиламмония хлорид.

Показатель Шульца N 754.

Цветной индекс (С. I.) N 42000.

Кристаллы зеленого цвета с металлическим блеском. Очень легко растворим в воде с образованием раствора синевато-зеленого цвета, растворим в 96% этаноле и метаноле.

Раствор 0,01 г/л в 96% этаноле Р имеет максимум поглощения (2.1.2.24) при длине волны 617 нм.

Малахитового зеленого раствор.

Раствор 5 г/л в уксусной кислоте безводной Р.

Малеиновая кислота. $C_4H_4O_4$. (M_r 116,1). [110-16-7]. (Z)-Бутендионовая кислота.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_4H_4O_4$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок белого цвета.

Легко растворима в воде и 96% этаноле.

Малеиновый ангидрид. $C_4H_2O_3$. (M_r 98,06). [108-31-6]. Бутендионовый ангидрид. 2,5-Фурандион.

Кристаллы белого или почти белого цвета. Растворим в воде с образованием кислоты малеиновой, очень легко растворим в ацетоне и этилацетате, легко растворим в толуоле, растворим в 96% этаноле с образованием сложного эфира, очень мало растворим в петролейном эфире.

Температура плавления около 52 °С.

Любой остаток, не растворимый в толуоле, не должен превышать 5% (малеиновая кислота).

Малеинового ангидрида раствор.

5 г малеинового ангидрида Р растворяют в толуоле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Срок хранения 1 мес. Раствор фильтруют в случае помутнения.

Маннит. $C_6H_{14}O_6$. (M_r 182,2). [69-65-8]. D-маннитол.

Содержит не менее 97,0% и не более 102,0% $C_6H_{14}O_6$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллы или порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96% этаноле.

Проявляет полиморфизм.

Манноза. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180,16). [3458-28-4]. D-(+)-Манноза.

Кристаллический или мелкокристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворима в воде, мало растворима в этаноле безводном.

$[\alpha]_D^{20}$ от +13,7 до +14,7. Определение проводят, используя раствор 200 г/л в воде Р, содержащей около 0,05% NH_3 .

Температура плавления около 132 °С с разложением.

Марганца сульфат. $MnSO_4 \cdot H_2O$. (M_r 169,02). [10034-96-5]. Сульфата марганца(II) моногидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы бледно-розового цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Потеря в массе после прокаливании. От 10,0% до 12,0%. Определение проводят из 1,000 г при температуре 500 +/- 50 °С.

Масляная кислота. $C_4H_8O_2$. (M_r 88,11). [107-92-6]. Бутановая кислота.

Содержит не менее 99,0% $C_4H_8O_2$. Маслянистая жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,96.

n_D^{20} около 1,398.

Температура кипения около 163 °С.

Меди(II) ацетат. $C_4H_6CuO_4 \cdot H_2O$. (M_r 199,65). [6046-93-1]. Ацетата меди(II) моногидрат.

Кристаллы или порошок голубовато-зеленого цвета. Легко растворим в кипящей воде, растворим в воде и 96% этаноле, мало растворим в 85% глицерине.

Меди(II) нитрат. $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$. (M_r 241,62). [10031-43-3]. Нитрата меди(II) тригидрат.

Кристаллы синего цвета. Гигроскопичен, очень легко растворим в воде, водный раствор имеет сильноокислую реакцию, легко растворим в 96% этаноле и азотной кислоте разбавленной.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Меди сульфата пентагидрат. $CuSO_4 \cdot 5H_2O$. (M_r 249,67). [7758-99-8]. Сульфат меди(II) пентагидрат.

Порошок или кристаллы синего цвета. Медленно выветривается на воздухе, очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Меди сульфата раствор.

Раствор 125 г/л.

Меди тетрааммиаката аммиачный раствор.

34,5 г меди сульфата Р растворяют в 100 мл воды Р, прибавляют при перемешивании по каплям раствор аммиака концентрированный Р до растворения образовавшегося осадка. Поддерживая температуру ниже 20 °С, при непрерывном встряхивании прибавляют по каплям 30 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р. Фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.1.2), промывают водой Р до получения прозрачного фильтрата. Встряхивают с 200 мл раствора аммиака концентрированного Р и фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.1.2), затем повторно фильтруют, чтобы уменьшить осадок до минимума.

Меди хлорид. $CuCl_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 170,48). [10125-13-0]. Хлорида меди(II) дигидрат.

Порошок или кристаллы зеленовато-голубого цвета, расплывающиеся на воздухе, выветриваются в сухом воздухе. Легко растворим в воде, 96% этаноле и метаноле, умеренно растворим в ацетоне.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Меди эдетата раствор.

К 2 мл раствора 20 г/л меди ацетата Р прибавляют 2 мл 0,1 М раствора натрия эдетата и доводят объем раствора водой Р до 50 мл.

Медно-тарtratный раствор.

Раствор А. 34,6 г меди(II) сульфата Р растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 500 мл.

Раствор В. 173 г калия-натрия тартрата Р и 50 г натрия гидроксида Р растворяют в 400 мл воды Р. Нагревают до кипения, охлаждают, доводят объем полученного раствора водой, свободной от углерода диоксида, Р до 500 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы растворов А и В.

Медно-тартратный раствор Р2.

Смешивают 1 мл раствора, содержащего 5 г/л меди сульфата Р и 10 г/л калия тартрата Р, с 50 мл раствора натрия карбоната Р1.

Готовят непосредственно перед использованием.

Медно-тартратный раствор Р3.

Смешивают равные объемы раствора 10 г/л меди сульфата пентагидрат Р и раствора 20 г/л натрия тартрата Р.

К 1,0 мл полученного раствора прибавляют 50 мл раствора натрия карбоната Р2.

Готовят непосредственно перед использованием.

Медно-тартратный раствор Р4.

Раствор А. Раствор 150 г/л меди сульфата Р.

Раствор В. 2,5 г натрия карбоната безводного Р, 2,5 г калия-натрия тартрата Р, 2,0 г натрия гидрокарбоната Р и 20,0 г натрия сульфата безводного Р растворяют в воде Р, доводят объем полученного раствора тем же растворителем до 100 мл.

Непосредственно перед использованием смешивают растворы А и В в соотношении 1:25.

Медно-цитратный раствор.

25 г меди сульфата Р, 50 г лимонной кислоты Р и 144 г натрия карбоната безводного Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Медно-цитратный раствор Р1.

25 г меди сульфата Р, 50 г лимонной кислоты Р и 144 г натрия карбоната безводного Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл (испытываемый раствор).

Раствор корректируют так, чтобы он выдерживал следующие требования:

а) К 25,0 мл испытываемого раствора прибавляют 3 г калия йодида Р, затем осторожно небольшими порциями прибавляют 25 мл 25% (м/м) раствора серной кислоты Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора крахмала Р, который прибавляют в конце титрования.

На титрование должно быть израсходовано от 24,5 мл до 25,5 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата.

б) 10,0 мл испытываемого раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 25,0 мл 0,1 М хлороводородной кислоты, нагревают на

водяной бане в течение 1 ч, охлаждают, доводят водой Р до начального объема и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р1.

На титрование должно быть израсходовано от 5,7 мл до 6,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

с) 10,0 мл испытуемого раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают, 10,0 мл полученного раствора титруют 0,1 М хлороводородной кислотой, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р1.

На титрование должно быть израсходовано от 6,0 мл до 7,5 мл 0,1 М хлороводородной кислоты.

Медь. Сu. (A_r 63,55). [7440-50-8].

Фольга очищенная, стружка, проволока или металлический порошок электролитической чистоты.

Мезитилоксид. $C_6H_{10}O$. (M_r 98,14). [141-79-7]. 4-Метилпент-3-ен-2-он.

Бесцветная маслянистая жидкость. Растворим в 30 частях воды, смешивается с большинством органических растворителей.

d_{20}^{20} около 0,858.

Температура кипения от 129 °С до 130 °С.

Меклозина гидрохлорид. $C_{25}H_{27}Cl_2N_2 \cdot 2HCl$. (M_r 463,9). [1104-22-9]. 1-[(RS)-(4-Хлорфенил)фенилметил]-4-[(3-метилфенил) метил] пиперазина дигидрохлорид.

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $C_{25}H_{27}Cl_2N_2 \cdot 2HCl$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок белого или желтовато-белого цвета, слегка гигроскопичен.

Малорастворим в воде, растворим в 96% этаноле и в метилхлориде.

Меламин. $C_3H_6N_6$. (M_r 126,14). [108-78-1]. 1,3,5-Триазин-2,4,6-триамин.

Аморфный порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде и 96% этаноле.

Менадион. $C_{11}H_8O_2$. (M_r 172,2). [58-27-5]. 2-Метилнафталин-1,4-дион.

Менадион содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_{11}H_8O_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Бледно-желтый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в толуоле, умеренно растворим в спирте и метаноле. Светочувствителен.

Ментилацетат. $C_{12}H_{22}O_2$. (M_r 198,3). [2623-23-6]. 2-Изопропил-5-метилциклогексилацетат.

Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,92.

n_D^{20} около 1,447.

Температура кипения около 228 °С.

Ментилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло мяты перечной, используя ментилацетат в качестве испытуемого раствора.

Содержание ментилацетата, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 97,0%.

Ментол. $C_{10}H_{20}O$. (M_r 156,3). [2216-51-5].

Левоментол представляет собой (1R,2S,5R)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанол.

Призматические или игольчатые, бесцветные, блестящие кристаллы.

Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле и петролейном эфире, легко растворим в жирных маслах и вазелиновом масле, очень мало растворим в глицерине.

Температура плавления около 43 °С.

Ментол рацемический представляет собой смесь равных частей (1RS,2SR,5RS)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанола.

Кристаллический порошок сыпучий или в виде агломератов или призматические или игольчатые бесцветные блестящие кристаллы.

Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле и петролейном эфире, легко растворим в жирных маслах и жидком парафине, очень мало растворим в глицерине.

Температура плавления около 34 °С.

Ментол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Ментол рацемический в испытании Родственные примеси.

Содержание ментола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Ментон. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,25). [14073-97-3]. (2S,5R)-2-Изопропил-5-метил-циклогексанон. (-)-транс-п-ментан-3-он. Содержит различные количества изоментона.

Бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,897.

n_D^{20} около 1,450.

Ментон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло мяты перечной, используя ментон в качестве испытуемого раствора.

Содержание ментона, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 90,0%.

Ментофуран. $C_{10}H_{14}O$. (M_r 150,22). [17957-94-7]. 3,9-Эпокси-п-мента-3,8-диен. 3,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофуран.

Жидкость слегка синеватого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{15}^{20} около 0,965.

n_D^{20} около 1,480.

$[\alpha]_D^{20}$ около + 93.

Температура кипения 196 °С.

Ментофуран, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло мяты перечной, используя ментофуран в качестве испытуемого раствора.

Содержание ментофурана, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 97,0%.

Меркаптопурин. $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$. (M_r 170,2). [6112-76-1]. 7Н-Пурин-6-тиола моногидрат.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок желтого цвета.

Практически не растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Растворяется в растворах гидроксидов щелочных металлов.

2-Меркаптоэтанол. C_2H_6OS . (M_r 78,13). [60-24-2].

Жидкость, смешивается с водой.

d_{20}^{20} около 1,116.

Температура кипения около 157 °С.

Метакриловая кислота. $C_4H_6O_2$. (M_r 86,09). [79-41-4]. 2-Метилпроп-2-еновая кислота.

Бесцветная жидкость.

n_D^{20} около 1,431.

Температура кипения около 160 °С.

Температура плавления около 16 °С.

Метаниловый желтый. $C_{18}H_{14}N_3NaO_3S$. (M_r 375,38). [587-98-4]. Натрия 3-[4-(фениламино)фенилазо]бензолсульфонат.

Показатель Шульца N 169.

Цветной индекс (С. I.) N 13065.

Порошок коричневатого-желтого цвета. Растворим в воде и 96% этаноле.

Метанилового желтого раствор.

Раствор 1 г/л в метаноле Р.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты безводной Р прибавляют 0,1 мл раствора метанилового желтого; появляется розовато-красное окрашивание, которое должно перейти в фиолетовое при прибавлении 0,05 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

Изменение окраски. От красной до оранжево-желтой в интервале рН 1,2 - 2,3.

Метанол. CH_4O . (M_r 32,04). [67-56-1].

Прозрачная бесцветная, воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 0,791 до 0,793.

Температура кипения от 64 °С до 65 °С.

Метанол Р1.

Должен выдерживать требования для метанола Р и следующее дополнительное испытание.

Оптическую плотность (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р:

максимум 0,70 при длине волны 210 нм, максимум 0,30 при длине волны 220 нм,

максимум 0,13 при длине волны 230 нм, максимум 0,02 при длине волны 250 нм,

максимум 0,01 при длине волны 260 нм и более.

Метанол Р2.

Метанол Р2, используемый в жидкостной хроматографии, должен выдерживать следующее требование.

Содержит не менее 99,8% CH_4O .

Оптическая плотность (2.1.2.24). Не более 0,17. Измеряют при длине волны 225 нм,

используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Метанол подкисленный.

1,0 мл хлороводородной кислоты Р1 доводят метанолом Р до объема 100,0 мл.

Метанол безводный. [67-56-1].

1000 мл метанола Р обрабатывают 5 г магния Р. При необходимости инициируют реакцию, прибавляя 0,1 мл раствора ртути хлорида Р. После прекращения выделения газа жидкость перегоняют, отгон собирают в сухой контейнер и защищают от влаги.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,3 г/л.

Метанол, свободный от альдегидов.

25 г йода Р растворяют в 1 л метанола Р, полученный раствор прибавляют при постоянном помешивании к 400 мл 1 М раствора натрия гидроксида, затем добавляют 150 мл воды Р и оставляют на 16 ч. Фильтруют и кипятят с обратным холодильником до исчезновения запаха йодоформа. Раствор перегоняют фракционной перегонкой.

Содержит не более 10⁻³% альдегидов и кетонов.

Метансульфоновая кислота. CH₃SO₃H. (M_r 96,1). [75-75-2].

Прозрачная бесцветная жидкость, затвердевающая при температуре около 20 °С.

Смешивается с водой, мало растворима в толуоле, практически не растворима в гексане.

d_{20}^{20} около 1,48.

n_D^{20} около 1,430.

Метафосфорная кислота. (HPO₃)_x. [37267-86-0].

Стекловидные комочки или палочки, содержащие определенное количество натрия метафосфата. Гигроскопична, очень легко растворима в воде,

Нитраты. 1,0 г кипятят с 10 мл воды Р, охлаждают, прибавляют 1 мл раствора индигокармина Р, 10 мл серной кислоты, свободной от азота, Р и нагревают до кипения. Синяя окраска не должна полностью исчезнуть.

Восстанавливающие вещества. Не более 0,01% в пересчете на H₃PO₃.

35,0 г растворяют в 50 мл воды Р, прибавляют 5 мл раствора 200 г/л серной кислоты Р, 50 мг калия бромида Р и 5,0 мл 0,02 М раствора калия бромата и нагревают на водяной бане в течение 30 мин; охлаждают, прибавляют 0,5 г калия йодида Р и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р. Проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора калия бромата соответствует 4,10 мг H₃PO₃.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

4-Метиламинофенола сульфат.

C₁₄H₂₀N₂O₆S. (M_r 344,38). [55-55-0]. Метол.

Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 260 °С.

Метилантранилат. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,16). [134-20-3]. Метил-2-аминобензоат.

Бесцветные кристаллы или жидкость от бесцветного до желтоватого цвета. Растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления от 24 °С до 25 °С.

Метилантранилат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло цветков померанца, используя метилантранилат в качестве испытуемого раствора.

Содержание метилантранилата, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Метиларахидат. $C_{21}H_{42}O_2$. (M_r 326,56). [1120-28-1]. Метилэйкозаноат.

Содержит не менее 98,0% $C_{21}H_{42}O_2$.

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.4.22).

Кристаллическая масса от белого до желтого цвета. Растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

Температура плавления около 46 °С.

Метилацетат. $C_3H_6O_2$. (M_r 74,08). [79-20-9].

Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,933.

n_D^{20} около 1,361.

Температура кипения от 56 °С до 58 °С.

Метилбегенат. $C_{23}H_{46}O_2$. (M_r 354,61). [929-77-1]. Метилдокозаноат.

Температура плавления от 54 °С до 55 °С.

Метилбензотиазолонгидразона гидрохлорид. $C_8H_{10}ClN_3S \cdot H_2O$. (M_r 233,72).

[38894-11-0]. 3-Метилбензотиазол-2(3H)-онгидразона гидрохлорида моногидрат.

Кристаллический порошок почти белого или желтоватого цвета.

Температура плавления около 270 °С.

Испытание на пригодность для определения альдегидов. К 2 мл метанола, свободного от альдегидов, Р прибавляют 60 мкл раствора 1 г/л пропанового альдегида Р в метаноле, свободном от альдегидов, Р и 5 мл раствора 4 г/л метилбензотиазолонгидразона гидрохлорида, перешивают

и оставляют на 30 мин. Готовят контрольный раствор, не содержащий пропановый альдегид. К испытуемому и контрольному раствору прибавляют по 25,0 мл раствора 2 г/л железа(III) хлорида Р, доводят объем каждого раствора ацетоном Р до 100,0 мл и перемешивают. Оптическая плотность (2.1.2.24) испытуемого раствора, измеренная при длине волны 660 нм с использованием в качестве компенсационной жидкости контрольного раствора, должна быть не менее 0,62.

2-Метилбутан. C_5H_{12} . (M_r 72,15). [78-78-4]. Изопентан.

Содержит на менее 99,5% C_5H_{12} .

Бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость.

d_{20}^{20} около 0,621.

n_D^{20} около 1,354.

Температура кипения около 29 °С.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,02%.

Остаток после выпаривания. Не более $3 \cdot 10^{-4}$ %.

Оптическую плотность (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р: максимум 0,30 при длине волны 210 нм, максимум 0,07 при длине волны 220 нм, максимум 0,01 при длине волны 240 нм и более.

2-Метилбутен. C_5H_{10} . (M_r 70,13). [513-35-9].

Очень легко воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура кипения от 37,5 °С до 38,5 °С.

Метилдеcanoат. $C_{11}H_{22}O_2$. (M_r 186,29). [110-42-9].

Содержит не менее 99,0% $C_{11}H_{22}O_2$.

Прозрачная бесцветная или желтого цвета жидкость. Растворим в петролейном эфире.

d_{20}^{20} от 0,871 до 0,876.

n_D^{20} от 1,425 до 1,426.

Посторонние примеси. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27), хроматографируя равные объемы каждого из следующих растворов веществ:

Раствор 0,02 г/л метилдеcanoата в углероде дисульфида Р (раствор А), раствор 2 г/л метилдеcanoата в углероде дисульфиде Р (раствор В), углероде дисульфид Р (раствор С).

Хроматографирование проводят в условиях испытания на бутилгидрокситолуол в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Ланолин.

На хроматограмме раствора (В) сумма площадей всех пиков, кроме основного пика и пика растворителя, должна быть меньше площади основного пика на хроматограмме раствора (А).

3-О-Метилдопамина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO_2$. (M_r 203,67). [1477-68-5]. 4-(2-Аминоэтил)-2-метокси-фенола гидрохлорид.

Температура плавления от 213 °С до 215 °С.

4-О-Метилдопамина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO_2$. (M_r 203,67). [645-33-0]. 5-(2-Аминоэтил)-2-метокси-фенола гидрохлорид.

Температура плавления от 207 °С до 208 °С.

Метиленбисакриламид. $C_7H_{10}N_2O_2$. (M_r 154,17). [110-26-9]. N,N'-Метиленбиспропенамид.

Очень мелкий порошок белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления 300 °С с разложением.

Метиленовый синий. $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot H_2O$. (M_r 319,90, безводный). [122965-43-9]. 3,7-Диметиламинофенотиазина-5 хлорид.

Показатель Шульца N 1038.

Цветной индекс (С. I.) N 52015.

Существует в различных гидратированных формах и может содержать до 22% воды.

Кристаллический порошок темно-зеленого или бронзового цвета. Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Метиленхлорид. CH_2Cl_2 . (M_r 84,93). [75-09-2]. Дихлорметан.

Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура кипения от 39 °С до 42 °С.

Метиленхлорид, используемый в флуориметрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Флуоресценция. При облучении светом с длиной волны 365 нм поглощение (2.1.2.20), измеренное при длине волны 460 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должно быть интенсивнее поглощения раствора, содержащего 2×10^{-3} ppm хинина Р в 0,5 М растворе серной кислоты, измеренной в тех же условиях.

Метиленхлорид подкисленный.

К 100 мл метиленхлорида Р прибавляют 10 мл хлороводородной кислоты Р, встряхивают. После разделения слоев используют нижний слой.

Метилизобутилкетон. $C_6H_{12}O$. (M_r 100,16). [108-10-1]. 4-Метил-2-пентанон.

Прозрачная бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с большинством органических растворителей.

d_{20}^{20} около 0,80.

Температура кипения около 115 °С.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). Перегоняют 100 мл. Интервал температуры перегонки не должен превышать 4,0 °С; должно перегоняться от 1 мл до 95 мл.

Остаток после выпаривания. Не более 0,01%. Выпаривают на водяной бане, остаток сушат при температуре от 100 °С до 105 °С.

Метилизобутилкетон Р1.

50 мл свежеперегнанного метилизобутилкетона Р встряхивают с 0,5 мл хлороводородной кислоты Р1 в течение 1 мин. После разделения слоев нижний слой отбрасывают. Готовят непосредственно перед использованием.

Метилкапрат.

См. Метилдеканат Р.

Метилкаприлат. $C_9H_{18}O_2$. (M_r 158,24). [111-11-5]. Метилоктаноат.

d_{20}^{20} около 0,876.

n_D^{20} около 1,417.

Температура кипения от 193 °С до 194 °С.

Метилкапроат. $C_7H_{14}O_2$. (M_r 130,18). [106-70-7]. Метилгексаноат.

d_{20}^{20} около 0,885.

n_D^{20} около 1,405.

Температура кипения: от 150 °С до 151 °С.

Метиллаурат. $C_{13}H_{26}O_2$. (M_r 214,34). [111-82-0]. Метилдодеканоат.

Содержит на менее 98,0% $C_{13}H_{26}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27).

Бесцветная или желтого цвета жидкость. Растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

d_{20}^{20} около 0,87.

n_D^{20} около 1,431.

Температура плавления около 5 °С.

Метиллигноцерат. $C_{25}H_{50}O_2$. (M_r 382,66). [2442-49-1]. Метилтетракозаноат.

Хлопья.

Температура плавления около 58 °С.

Метиллинолеат. $C_{19}H_{34}O_2$. (M_r 294,47). [112-63-0]. Метил-(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат.

d_{20}^{20} около 0,888.

n_D^{20} около 1,466.

Температура кипения от 207 °С до 208 °С.

Метиллиноленат. $C_{19}H_{32}O_2$. (M_r 292,46). [301-00-8]. Метил-(9Z,12Z,15Z)-октадека-9,12,15-триеноат. Метил- α -линоленат.

d_{20}^{20} около 0,901.

n_D^{20} около 1,471.

Температура кипения около 207 °С.

Метилмаргарат. $C_{18}H_{36}O_2$. (M_r 284,48). [1731-92-6]. Метилгептадеканоат.

Порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления от 32 °С до 34 °С.

Метилмаргарат, используемый при количественном определении суммы жирных кислот в частной фармакопейной статье Плоды пальмы сереноа должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Плоды пальмы сереноа.

Содержание метилмаргарата, рассчитанное методом нормализации, должно быть не менее 97%.

Метилметакрилат. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,12). [80-62-6]. Метил-2-метилпроп-2-еноат.

Бесцветная жидкость.

n_D^{20} около 1,414.

Температура кипения около 100 °С.

Температура плавления около - 48 °С.

Содержит подходящий стабилизирующий реагент.

Метилмирилат. $C_{15}H_{30}O_2$. (M_r 242,40). [124-10-7]. Метилтетрадеканоат.

Содержит не менее 98,0% $C_{15}H_{30}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27).

Бесцветная или светло-желтого цвета жидкость. Растворим в 96% спирте и петролейном эфире.

d_{20}^{20} около 0,87.

n_D^{20} около 1,437.

Температура плавления около 20 °С.

Метиловый зеленый. $C_{26}H_{33}Cl_2N_3$. (N_r 458,5). [7114-03-6].

4-[[4-(Диметиламино)фенил][4-(диметилимино)циклогекса-2,5-диенилиден]-метилфенил]три-метиламмония дихлорид.

Показатель Шульца 788.

Цветной индекс (С. I.) N 42585.

Порошок зеленого цвета. Растворим в воде, кислоте серной с образованием желтого окрашивания, переходящего в зеленое при разведении водой.

Метилового зеленого-йодомеркуратная бумага.

Тонкие полоски подходящей фильтровальной бумаги погружают в раствор 40 г/л метилового зеленого Р, сушат на воздухе, затем погружают их на 1 ч в раствор, содержащий 140 г/л калия йодида Р и 200 г/л ртути йодида Р. Полоски промывают водой дистиллированной Р до тех пор, пока промывные воды не станут практически бесцветными и сушат на воздухе.

Хранят в защищенном от света месте. Срок хранения 48 ч.

Метиловый красный. $C_{15}H_{15}N_3O_2$. (M_r 269,30). [493-52-7].

2-(4-Диметиламинофенилазо)бензойная кислота.

Показатель Шульца N 250.

Цветной индекс (С. I.) N 13020.

Порошок темно-красного цвета или кристаллы фиолетового цвета.

Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Метилового красного смешанный раствор.

0,1 г метилового красного Р и 50 мг метиленового синего Р растворяют в 100 мл 96% этанола Р.

Изменение окраски. От красно-фиолетовой до зеленой в интервале рН 5,2 - 5,6.

Метилового красного раствор.

50 мг метилового красного Р растворяют в смеси 1,86 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 50 мл 96% этанола Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,1 мл раствора метилового красного и 0,05 мл 0,02 М хлороводородной кислоты; появляется красное окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Изменение окраски. От красной до желтой в интервале рН 4,4 - 6,0.

Метиловый оранжевый. $C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$. (M_r 327,33). [547-58-0]. Натрия 4'-(диметиламино)азобензол-4-сульфонат.

Показатель Шульца N 176.

Цветной индекс (С. I.) N 13025.

Кристаллический порошок оранжево-желтого цвета. Мало растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Метилового оранжевого смешанный раствор.

20 мг метилового оранжевого Р и 0,1 г бромкрезолового зеленого Р растворяют в 1 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Изменение окраски. От оранжевой до желтовато-зеленой в интервале рН 3,0 - 4,4.

Метилового оранжевого раствор.

0,1 г метилового оранжевого Р растворяют в 80 мл воды Р и доводят объем раствора 96% этанолом Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,1 мл раствора метилового оранжевого; появляется желтое окрашивание, которое должно перейти в красное при прибавлении не более 0,1 мл 0,1 М хлороводородной кислоты.

Изменение окраски. От красной к желтой в интервале рН 3,0 - 4,4.

Метилолеат. $C_{19}H_{36}O_2$. (M_r 296,49). [112-62-9]. Метил-(9Z)-октадек-9-енат.

Содержит не менее 98,0% $C_{19}H_{36}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27).

Бесцветная или слегка желтого цвета жидкость. Растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

d_{20}^{20} около 0,88.

n_D^{20} около 1,452.

Метилпальмитат. $C_{17}H_{34}O_2$. (M_r 270,45). [112-39-0]. Метилгексадеканоат.

Содержит не менее 98,0% $C_{17}H_{34}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27).

Кристаллическая масса белого или желтого цвета. Растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

Температура плавления около 30 °С.

Метилпальмитолеат. $C_{17}H_{32}O_2$. (M_r 268,43). [1120-25-8]. Метил-(9Z)-гексадек-9-еноат.

d_{20}^{20} около 0,876.

n_D^{20} около 1,451.

Метилпарагидроксибензоат. $C_8H_8O_3$. (M_r 152,1). [99-76-3]. Метил-4-гидроксибензоат.

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $C_8H_8O_3$.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Очень малорастворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метаноле.

4-Метилпентан-2-ол. $C_6H_{14}O$. (M_r 102,17). [108-11-2].

Прозрачная бесцветная, летучая жидкость.

d_4^{20} около 0,802.

n_D^{20} около 1,411.

Температура кипения около 132 °С.

Метилпиперазин. $C_5H_{12}N_2$. (M_r 100,16). [109-01-3]. 1-Метилпиперазин.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,90.

n_D^{20} около 1,466.

Температура кипения около 138 °С.

4-(4-Метилпиперидин-1-ил)пиридин. $C_{11}H_{16}N_2$. (M_r 176,26). [80965-30-6].

Прозрачная жидкость.

n_D^{20} около 1,565.

2-Метилпропанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [78-83-1]. Изобутиловый спирт. 2-Метилпропан-1-ол.

Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,80.

n_D^{20} от 1,397 до 1,399.

Температура кипения около 107 °С.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 107 °С до 109 °С; должно перегоняться не менее 96%.

2-Метил-2-пропанол. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,12). [75-65-0]. 1,1-Диметилэтиловый спирт. трет-Бутиловый спирт.

Прозрачная бесцветная жидкость или кристаллическая масса. Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура затвердевания (2.1.2.17). Около 25 °С.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 81 °С до 83 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Метилстеарат. $C_{19}H_{38}O_2$. (M_r 298,5). [112-61-8]. Метилоктадеканат.

Содержит не менее 98,0% $C_{19}H_{38}O_2$.

Определение проводят методом газовой хроматографии (2.4.22).

Кристаллическая масса белого или желтого цвета. Растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

Температура плавления около 38 °С.

Метилтридеcanoат. $C_{14}H_{28}O_2$. (M_r 228,37). [1731-88-0].

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

d_{20}^{20} около 0,86.

n_D^{20} около 1,441.

Температура плавления около 6 °С.

Метилтрикозаноат. $C_{24}H_{48}O_2$. (M_r 368,64). [2433-97-8]. Метиловый эфир трикозановой кислоты.

Содержит не менее 99,0% $C_{24}H_{48}O_2$.

Кристаллы белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в гексане.

Температура плавления от 55 °С до 56 °С.

Метилфенилоксазолилбензол. $C_{26}H_{20}N_2O_2$. (M_r 392,45). [3073-87-8]. 1,4-Бис[2-(4-метил-5-фенил)оксазолил]-бензол.

Мелкий порошок зеленовато-желтого цвета с синей флуоресценцией или мелкие кристаллы. Растворим в 96% этаноле, умеренно растворим в ксилоле.

Температура плавления около 233 °С.

Метилфенилоксазолилбензол, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Метилцеллюлоза 450. [9004-67-5]. Метиловый эфир целлюлозы.

Частично О-метилованная целлюлоза содержит не менее 26,0% и не более 33,0% метоксигрупп ($-OCH_3$, M_r 31,03) в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок или гранулы белого, желтовато-белого или серовато-белого цвета. Гигроскопичный после высушивания.

Практически не растворима в горячей воде, ацетоне, безводном этаноле и толуоле. Растворяется в холодной воде с образованием коллоидного раствора.

Номинальная вязкость: 450 мПа·с.

Метилциннамат. $C_{10}H_{10}O_2$. (M_r 162,19). [103-6-4].

Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

n_D^{20} около 1,56.

Температура кипения около 260 °С.

Температура плавления от 34 °С до 36 °С.

Метилэтилкетон. C_4H_8O . (M_r 72,11). [78-93-3]. Этилметилкетон. 2-Бутанон.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Очень легко растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,81.

Температура кипения от 79 °С до 80 °С.

Метилэйкозеноат. $C_{21}H_{40}O_2$. (M_r 324,54). [2390-09-2]. Метил-(11Z)-эйкоз-11-еноат.

L-Метионин. $C_5H_{11}NO_2S$. (M_r 149,2). [63-68-3]. (2S)-2-Амино-4-(метилсульфанил)бутановая кислота.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_5H_{11}NO_2S$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Метоксифенилуксусная кислота. $C_9H_{10}O_3$. (M_r 166,17). [7021-09-2]. (RS)-2-Метокси-2-фенилуксусная кислота.

Кристаллический порошок белого цвета или кристаллы белого или почти белого цвета. Умеренно растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле.

Температура плавления около 70 °С.

Метоксифенилуксусной кислоты реактив.

2,7 г метоксифенилуксусной кислоты Р растворяют в 6 мл раствора тетраметиламмония гидроксида Р и прибавляют 20 мл этанола безводного Р.

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

(RS)-Метотрексат. $C_{20}H_{22}N_8O_5$. (M_r 454,4). [60388-53-6]. (RS)-2-[4-[[[2,4-диаминоптеридин-6-ил)метил]-метиламино]бензоиламино]пентандионовая кислота.

Содержит не менее 96,0% $C_{20}H_{22}N_8O_5$.

Температура плавления около 195 °С.

Миозмин. $C_9H_{10}N_2$. (M_r 146,19). [532-12-7]. 3-(4,5-Дигидро-3Н-пиррол-2-ил)пиридин.

Бесцветные кристаллы.

Температура плавления около 45 °С.

Миристиловый спирт. $C_{14}H_{30}O$. (M_r 214,39). [112-72-1]. Тетрадекан-1-ол.

d_{20}^{20} около 0,823.

Температура плавления от 38 °С до 40 °С.

Миристицин. $C_{11}H_{12}O_3$. (M_r 192,21). [607-91-0]. 5-Аллил-1-метокси-2,3-метилендиоксибензол. 4-Метокси-6-(проп-2-енил)-1,3-бензодиоксол.

Бесцветная маслянистая жидкость. Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле безводном, смешивается с толуолом и ксилолом.

d_{20}^{20} около 1,144.

n_D^{20} около 1,540.

Температура кипения от 276 °С до 277 °С.

Температура плавления около 173 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Аниса звездчатого плоды; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Хранят в прохладном защищенном от света месте.

Мирицицин, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное требование.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с частной фармакопейной статьей Мускатное масло.

Содержание миристицина, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

β-Мирцен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,23). [123-35-3]. 7-Метил-3-метиленокта-1,6-диен.

Маслянистая жидкость с приятным запахом. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом, растворим в уксусной кислоте ледяной и растворах гидроксидов щелочных металлов.

d_{20}^{20} около 0,794.

n_D^{20} около 1,470.

β-Мирцен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло мяты перечной, используя **β-мирцен** в качестве испытуемого раствора.

Содержание **β-мирцена**, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 90,0%.

Молекулярное сито.

Молекулярное сито состоит из натрия алюмосиликата. Имеет вид шариков с размерами пор

0,4 нм и диаметром 2 мм.

Молибденованадиевый реактив.

В стакане вместимостью 150 мл смешивают растертые в порошок 4 г аммония молибдата Р и 0,1 г аммония ванадата Р, прибавляют 70 мл воды Р и перемешивают стеклянной палочкой до растворения. Через несколько минут должен образоваться прозрачный раствор, к которому прибавляют 20 мл азотной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Молочная кислота. $C_3H_6O_3$. (M_r 90,1). [50-21-5].

Смесь 2-гидроксипропановой кислоты, ее продуктов конденсации, таких как лактоил-молочная кислота и полимолочная кислота, и воды. Равновесие между молочной кислотой и полимолочной кислотой зависит от концентрации и температуры. Обычно это рацемат ((RS) -молочная кислота),

Содержит не менее 88,0% (м/м) и не более 92,0% (м/м) $C_3H_6O_3$.

Бесцветная или светло-желтого цвета сиропообразная жидкость.

Смешивается с водой и с 96% этанолом.

Молочной кислоты реактив.

Раствор А. К 60 мл молочной кислоты Р прибавляют 45 мл предварительно отфильтрованного раствора молочной кислоты Р, насыщенного без нагревания суданом красным G Р. Кислота молочная насыщается медленно без нагревания, поэтому всегда необходим избыток красителя.

Раствор В. Готовят 10 мл насыщенного раствора анилина Р и фильтруют.

Раствор С. 75 мг калия йодида Р растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 70 мл. К полученному раствору прибавляют 10 мл 96% этанола Р и 0,1 г йода Р, встряхивают.

Смешивают растворы А и В, прибавляют раствор С.

Морфина гидрохлорид. $C_{17}H_{20}ClNO_3 \cdot 3H_2O$. (M_r 375,8). [6055-06-7].
7,8-Дидегидро-4,5 α -эпокси-17-метилморфинан-3,6 α -диолгидрогидрат .

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $C_{17}H_{20}ClNO_3$ в пересчете на безводную субстанцию.

Белый или почти белый, кристаллический порошок или бесцветные, шелковистые иглы или кубические массы, выветривается в сухом воздухе.

Растворим в воде, малорастворим в 96% этаноле, практически нерастворим в толуоле.

Морфолин. C_4H_9NO . (M_r 87,12). [110-91-8]. Тетрагидро-1,4-оксазин.

Бесцветная, гигроскопическая, воспламеняющаяся жидкость. Растворим в воде и 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 1,01.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 126 °С до 130 °С; должно перегоняться не

менее 95%.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Мочевина. $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$. (M_r 60,1). [57-13-6].

Содержит не менее 98,5% и не более 101,5% карбамида в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или прозрачные кристаллы. Слегка гигроскопична.

Очень легко растворима в воде, растворима в 96% этаноле, практически не растворима в метилхлориде.

Муравьиная кислота безводная. CH_2O_2 (M_r 46,03). [64-18-6].

Содержит не менее 98,0% (м/м) CH_2O_2 .

Бесцветная жидкость. Вызывает коррозию, смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,22.

Количественное определение. 10 мл воды Р помещают в коническую колбу, точно взвешивают, быстро прибавляют около 1 мл кислоты муравьиной безводной и снова взвешивают. Прибавляют 50 мл воды Р и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 46,03 мг CH_2O_2 .

Мышьяка триоксид. As_2O_3 . (M_r 197,8). [1327-53-3]. Оксид мышьяка(III).

Кристаллический порошок или масса белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде.

Натрий. Na. (A_r 22,99). [7440-23-5].

Металл, на свежем срезе имеет блестящую серебристо-серую поверхность. На воздухе быстро тускнеет и полностью окисляется до натрия оксида, который превращается в натрия карбонат. Бурно реагирует с водой с образованием водорода и натрия гидроксида; растворим в метаноле безводном с образованием водорода и натрия метилата; практически не растворим в петролейном эфире. Хранят в петролейном эфире или жидком парафине.

Натрия азид. NaN_3 . (M_r 65,02). [26628-22-8]. Азид натрия.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или кристаллы белого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Натрия арсенит. NaAsO_2 . (M_r 129,91). [7784-46-5]. Метаарсенит натрия.

Натрия арсенита раствор.

5,0 г натрия арсенита Р растворяют в 30 мл 1 М раствора натрия гидроксида, охлаждают до температуры 0 °С и добавляют при перемешивании 65 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р.

Натрия аскорбата раствор. [134-03-2].

3,5 г кислоты аскорбиновой Р растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия ацетат. $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$. (M_r 136,1). [6131-90-4]. Ацетата натрия тригидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Натрия ацетат безводный. $C_2H_3NaO_2$. (M_r 82,03). [127-09-3].

Бесцветные кристаллы или гранулы. Очень легко растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 2,0%. Определение проводят при температуре 105 °С.

Натрия бикарбонат. [144-55-8].

См. [Натрия гидрокарбонат Р](#).

Натрия бутансульфонат. $C_4H_9NaO_3S$. (M_r 160,16). [2386-54-1]. Бутансульфонат натрия.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

Температура плавления более 300 °С.

Натрия висмутатат. $NaBiO_3$. (M_r 279,97). [12232-99-4]. Висмутатат натрия.

Содержит не менее 85,0% $NaBiO_3$.

Порошок желтого или желтовато-коричневого цвета. Медленно разлагается под действием влаги или высокой температуры, практически не растворим в холодной воде.

Количественное определение. 0,200 г суспендируют в 10 мл раствора 200 г/л калия йодида Р, прибавляют 20 мл серной кислоты разбавленной Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до получения оранжевой окраски, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 14,00 $NaBiO_3$.

Натрия вольфрамат. $NaWO_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 329,9). [10213-10-2]. Вольфрамата натрия дигидрат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде с образованием прозрачного раствора, практически не растворим в 96% этаноле.

Натрия гексансульфонат. $C_6H_{13}NaO_3S$. (M_r 188,2). [2832-45-3]. Гексансульфонат натрия.

Порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде.

Натрия гептансульфонат. $C_7H_{15}NaO_3S$. (M_r 202,3). [22767-50-6]. Гептансульфонат натрия.

Кристаллическая масса белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Натрия гептансульфонат моногидрат. $C_7H_{15}NaO_3S \cdot H_2O$. (M_r 220,3).

Содержит не менее 96% $C_7H_{15}NaO_3S$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде, очень мало растворим в этаноле безводном.

Вода (2.1.5.12). Не более 8%. Определение проводят из 0,300 г.

Количественное определение. 0,150 г растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически (2.1.2.19).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,22 мг $C_7H_{15}NaO_3S$.

Натрия гидрокарбонат. $NaHCO_3$. (M_r 84,0). [144-55-8]. Гидрокарбонат натрия.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $NaHCO_3$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Нагревание сухой субстанции или ее раствора приводит к постепенному превращению натрия гидрокарбоната в натрия карбонат.

Натрия гидрокарбоната раствор.

Раствор 42 г/л.

Натрия гидроксид. $NaOH$. (M_r 40,00). [1310-73-2]. Гидроксид натрия.

Содержит не менее 97,0% и не более 100,5% суммы щелочей в пересчете на $NaOH$.

Кристаллическая масса белого или почти белого цвета в виде гранул, палочек или пластинок. Расплывается на воздухе, легко поглощает углерода диоксид воздуха.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Натрия гидроксида раствор.

20,0 г натрия гидроксида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Концентрацию раствора определяют титрованием 1 М хлороводородной кислотой, используя в качестве индикатора раствор метилового оранжевого Р; при необходимости, раствор укрепляют или разбавляют до концентрации 200 г/л.

Натрия гидроксида 2 М раствор.

84 г натрия гидроксида Р растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Натрия гидроксида раствор разбавленный.

8,5 г натрия гидроксида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Натрия гидроксида метанольный раствор.

40 мг натрия гидроксида Р растворяют в 50 мл воды Р, полученный раствор охлаждают и

прибавляют 50 мл метанола Р.

Натрия гидроксида метанольный раствор Р1.

200 мг натрия гидроксида Р растворяют в 50 мл воды Р, полученный раствор охлаждают и прибавляют 50 мл метанола Р.

Натрия гидроксида раствор концентрированный.

42 г натрия гидроксида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Натрия гидросульфат. NaHSO_4 . (M_r 120,1). [7681-38-1]. Гидросульфат натрия.

Легко растворим в воде, очень легко растворим в кипящей воде. Разлагается в 96% этаноле на натрия сульфат и свободную кислоту серную.

Температура плавления около 315 °С.

Натрия гидросульфит. NaHSO_3 . (M_r 104,1). [7631-90-5]. Гидросульфит натрия.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

На воздухе частично теряет серы диоксид и постепенно окисляется до сульфата.

Натрия гипобромита раствор.

20 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и 500 мл воды Р смешивают на ледяной бане, прибавляют 5 мл раствора брома Р и осторожно перемешивают до растворения. Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия гипофосфит. $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 106,0). [10039-56-2]. Фосфината натрия моногидрат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен, легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия гипохлорита раствор концентрированный.

Содержит от 25 г/л до 30 г/л активного хлора.

Жидкость желтоватого цвета, имеет щелочную реакцию.

Количественное определение. В колбу с 50 мл воды Р последовательно помещают 1 г калия йодида Р и 12,5 мл уксусной кислоты разбавленной Р. 10,0 мл концентрированного раствора натрия гипохлорита доводят водой Р до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора помещают в колбу с реактивами и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,546 мг активного хлора.

Хранят в защищенном от света месте.

Натрия глюкуронат. $\text{C}_6\text{H}_9\text{NaO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 234,1).

Натрия D-глюкуроната моногидрат.

$[\alpha]_D^{20}$ около +21,5. Определение проводят, используя раствор 20 г/л.

Натрия дезоксирибонуклеат. (Около 85% имеет относительную молекулярную массу $2 \cdot 10^7$ или более). [73049-39-5].

Волокнистое вещество белого или почти белого цвета; получают из тимуса теленка.

Испытание на пригодность. 10 мг растворяют в имидазольном буферном растворе с pH 6,5 Р и доводят объем раствора тем же буферным раствором до 10,0 мл (раствор А). 2,0 мл раствора А доводят имидазольным буферным раствором с pH 6,5 Р до объема 50,0 мл. Оптическая плотность (2.1.2.24) полученного раствора, измеренная при длине волны 260 нм, должна быть от 0,4 до 0,8.

К 0,5 мл раствора А прибавляют 0,5 мл имидазольного буферного раствора с pH 6,5 Р, 3 мл раствора 25 г/л кислоты хлорной; образуется осадок, который центрифугируют. Измеряют оптическую плотность надосадочной жидкости при длине волны 260 нм, используя в качестве компенсационной жидкости смесь, состоящую из 1 мл имидазольного буферного раствора с pH 6,5 Р и 3 мл раствора 25 г/л (HClO₄) кислоты хлорной. Оптическая плотность должна быть не более 0,3.

В каждую из двух пробирок помещают по 0,5 мл раствора А и 0,5 мл раствора сравнения стрептодорназы, содержащего 10 МЕ/мл в имидазольном буферном растворе с pH 6,5 Р. В одну пробирку тотчас прибавляют 3 мл раствора 25 г/л (HClO₄) кислоты хлорной; образуется осадок, который центрифугируют и собирают надосадочную жидкость (А). Другую пробирку нагревают при температуре 37 °С в течение 15 мин, прибавляют 3 мл раствора 25 г/л кислоты хлорной, центрифугируют и собирают надосадочную жидкость (В). Измеряют оптическую плотность надосадочной жидкости (В) при длине волны 260 нм, используя в качестве компенсационного раствора надосадочную жидкость (А). Оптическая плотность должна быть не менее 0,15.

Натрия декансульфонат. C₁₀H₂₁Na₃S. (M_r 244,3). [13419-61-9].

Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Натрия дигидрофосфат. NaH₂PO₄·2H₂O. (M_r 156,0). [13472-35-0]. Дигидрофосфата натрия дигидрат.

Содержит не менее 98,0% и не более 100,5% NaH₂PO₄ в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Натрия дигидрофосфат безводный. NaH₂PO₄. (M_r 120,0). [7558-80-7].

Порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичен.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия дигидрофосфата моногидрат. NaH₂PO₄·H₂O. (M_r 138,0). [10049-21-5].

Кристаллы или гранулы белого или почти белого цвета, слегка расплывающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия дитионит. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. (M_r 174,1). [7775-14-6]. Дитионит натрия.

Кристаллический порошок белого или серовато-белого цвета; на воздухе окисляется. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия диэтилдитиокарбамат. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NNaS}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. (M_r 225,3). [20624-25-3].

Бесцветные или белого цвета кристаллы. Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле. Водный раствор бесцветный.

Натрия додецилсульфат. [151-21-3].

См. [Натрия лаурилсульфат](#).

Содержит не менее 99,0% натрия додецилсульфата.

Натрия йодид. NaI . (M_r 149,9). [7681-82-5]. Йодид натрия.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% NaI в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Гигроскопичный.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Натрия карбонат. $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot 10\text{H}_2\text{O}$. (M_r 286,1). [6132-02-1]. Карбоната натрия декагидрат.

Содержит не менее 36,7% и не более 40,0% Na_2CO_3 .

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные, прозрачные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Натрия карбонат безводный. Na_2CO_3 . (M_r 106,0). [497-19-8]. Динатрия карбонат.

Порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичен. Легко растворим в воде.

Потеря в массе при высушивании при температуре около 300 °С должна быть не более 1%.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия карбоната раствор.

Раствор 106 г/л натрия карбоната безводного Р.

Натрия карбоната раствор Р1.

Раствор 20 г/л натрия карбоната безводного Р в 0,1 М растворе натрия гидроксида.

Натрия кобальтинитрит. $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$. (M_r 403,9). [13600-98-1]. Гексанитрокобальтат(III) натрия.

Порошок оранжево-желтого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Натрия кобальтинитрита раствор.

Раствор 100 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия лаурилсульфат. [151-21-3]. Лаурилсульфат натрия.

Смесь натрия алкилсульфатов, состоящих преимущественно из натрия додецилсульфата ($C_{12}H_{25}NaO_4S$, M_r 288,4). Субстанция содержит не менее 85,0% натрия алкилсульфатов в пересчете на $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

Порошок или кристаллы белого или бледно-желтого цвета.

Легко растворим в воде с образованием опалесцирующего раствора, частично растворим в 96% этаноле.

Натрия метабисульфит. $Na_2S_2O_5$. (M_r 190,1). [7681-57-4]. Дисульфит натрия.

Содержит не менее 95,0% и не более 100,5% $Na_2S_2O_5$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, малорастворим в 96% этаноле.

Натрия метансульфонат. CH_3SO_3Na . (M_r 118,1). [2386-57-4].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичен.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия молибдат. $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 242,0). [10102-40-6]. Молибдата динатрия дигидрат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.

Натрия нафтохинонсульфонат. $C_{10}H_5NaO_5S$. (M_r 260,2). [521-24-4]. Натрия 1,2-нафтохинон-4-сульфонат.

Кристаллический порошок от желтого до оранжево-желтого цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Натрия нитрат. $NaNO_3$. (M_r 85,0). [7631-99-4]. Нитрат натрия.

Порошок или гранулы белого или почти белого цвета или бесцветные прозрачные кристаллы, расплывающиеся на воздухе.

Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия нитрит. $NaNO_2$. (M_r 69,0). [7632-00-0]. Натрия нитрит.

Содержит не менее 97,0% $NaNO_2$.

Гранулированный порошок белого или почти белого цвета или кристаллический порошок слегка желтоватого цвета. Легко растворим в воде.

Количественное определение. 0,100 г натрия нитрита Р растворяют в 50 мл воды Р, прибавляют 50,0 мл 0,02 М раствора калия перманганата, 15 мл серной кислоты разбавленной Р, 3

г калия йодида Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора в конце титрования 1 мл раствора крахмала Р.

1 мл 0,02 раствора калия перманганата соответствует 3,450 мг NaNO_2 .

Натрия нитрита раствор.

Раствор 100 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия нитропруссид. $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 298,0). [13755-38-9].
Пентацианонитрозилферрата(III) натрия дигидрат.

Порошок или кристаллы красновато-коричневого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Натрия оксалат. $\text{C}_2\text{Na}_2\text{O}_4$. (M_r 134,0). [62-76-0]. Оксалат натрия.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Натрия октансульфонат. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}$. (M_r 216,3). [5324-84-5].

Содержит не менее 98,0% $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{S}$.

Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Оптическая плотность раствора 54 г/л при длине волны 200 нм должна быть не более 0,10, а при длине волны 250 нм - не более 0,01.

Натрия октилсульфат. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}_4\text{S}$. (M_r 232,3). [142-31-4].

Кристаллический порошок или хлопья белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в метаноле.

Натрия пентансульфонат. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NaO}_3\text{S}$. (M_r 174,2). [22767-49-3].

Твердое кристаллическое вещество белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

Натрия перйодат. NaIO_4 . (M_r 213,9). [7790-28-5]. Метаперйодат натрия.

Содержит не менее 99,0% NaIO_4 .

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Растворим в воде и минеральных кислотах.

Натрия перйодата раствор.

1,07 г натрия перйодата Р растворяют в воде Р, прибавляют 5 мл серной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

Натрия перхлорат. $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 140,5). [7791-07-3]. Перхлорат натрия.

Содержит не менее 99,0% NaClO_4 , H_2O .

Кристаллы белого или почти белого цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.

Хранят в плотно закрытом контейнере.

Натрия пикрата щелочной раствор.

Смешивают 20 мл раствора кислоты пикриновой Р и 10 мл раствора 50 г/л натрия гидроксида Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Срок хранения 2 сут с момента приготовления.

Натрия пирофосфат. $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. (M_r 446,1). [13472-36-1]. Дифосфата тетранатрия декагидрат.

Бесцветные, слегка выветривающиеся кристаллы. Легко растворим в воде.

Натрия родизонат. $\text{C}_6\text{Na}_2\text{O}_6$. (M_r 214,0). [523-21-7]. [(3,4,5,6-тетраоксо-циклогекс-1-ен-1,2-илен-диокси)динатрий].

Кристаллы фиолетового цвета. Растворим в воде с образованием оранжево-желтого раствора.

Растворы нестабильны и готовят в день использования.

Натрия салицилат. $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$. (M_r 160,1). [54-21-7]. Натрия 2-гидроксибензолкарбокси-лат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, или мелкие бесцветные кристаллы, или блестящие пластинки.

Легко растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Натрия сульфат безводный. [7757-82-6].

Прокаленный при температуре от 600 °С до 700 °С натрия сульфат безводный должен выдерживать требования, указанные в частной фармакопейной статье Натрия сульфат безводный.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 0,5%. Определение проводят при температуре 130 °С.

Натрия сульфид. $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. (M_r 240,2). [1313-84-4]. Сульфида динатрия нонагидрат.

Бесцветные, быстро желтеющие кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия сульфида раствор.

12 г натрия сульфида Р растворяют при нагревании в 45 мл смеси растворителей вода Р - глицерин (85%) Р (10:29), затем охлаждают и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Раствор должен быть бесцветным.

Натрия сульфит. $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. (M_r 252,2). [10102-15-5]. Сульфита натрия гептагидрат.

Содержит не менее 48,0% и не более 52,5% $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Натрия сульфит безводный. Na_2SO_3 . (M_r 126,0). [7757-83-7]. Сульфит натрия.

Содержит не менее 95,0% и не более 100,5% Na_2SO_3 .

Порошок белого или почти белого цвета.

Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Натрия тартрат. $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 230,1). [6106-24-7]. Динатрия (2R,3R)-2,3-дигидроксипентандиоата дигидрат.

Кристаллы или гранулы белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Натрия тетрадейтеродиметилсилапентанат. $\text{C}_6\text{H}_9^2\text{H}_4\text{NaO}_2\text{Si}$. (M_r 172,3). Натрия (2,2,3,3-тетрадейтеро)-4,4-диметил-4-силапентанат.

Степень дейтерирования не менее 99%.

Кристаллический порошок белого цвета. Легко растворим в воде, этаноле и метаноле.

Температура плавления около 300 °С.

Вода и дейтерия оксид. Не более 0,5%.

Натрия тетрафенилборат. $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$. (M_r 342,2). [143-66-8].

Объемный порошок белого или слегка желтоватого цвета. Легко растворим в воде и ацетоне.

Натрия тетрафенилбората раствор.

Раствор 10 г/л. При необходимости, перед использованием фильтруют.

Срок хранения 7 сут.

Натрия тиогликолят. $\text{C}_2\text{H}_3\text{NO}_2\text{S}$. (M_r 114,1). [367-51-1]. Меркаптоацетат натрия.

Гранулированный порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Гигроскопичен, легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Натрия тиосульфат. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. (M_r 248,2). [10102-17-7]. Тиосульфат натрия.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Прозрачные бесцветные кристаллы. Выветриваются на сухом воздухе.

Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле. Растворяется в кристаллизационной воде при температуре около 49 °С.

Натрия флуоресцеинат. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$. (M_r 376,3). [518-47-8]. Флуоресцеин натрия. Динатрия 2-(3-оксо-6-оксидо-3Н-ксантен-9-ил)бензоат.

Показатель Шульца N 880.

Цветной индекс (С. I.) N 45350.

Порошок оранжево-красного цвета. Легко растворим в воде. Водные растворы имеют интенсивную желтовато-зеленую флуоресценцию.

Натрия формиат. CHNaO_2 . (M_r 68,0). [141-53-7]. Натрия метаноат.

Кристаллический порошок или расплывающиеся гранулы белого или почти белого цвета. Растворим в воде и глицерине, мало растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 253 °С.

Натрия фторид. NaF (M_r 41,99). [7681-49-4]. Фторид натрия.

Содержит не менее 98,5% и не более 100,5% NaF в пересчете на сухую субстанцию.

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Натрия хлорид. NaCl . (M_r 58,44). [7647-14-5]. Хлорид натрия.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% NaCl в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы или белые крупинки.

Легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле безводном.

Натрия хлорида раствор.

Раствор 20% (м/м).

Натрия хлорида насыщенный раствор.

1 часть натрия хлорида Р смешивают с 2 частями воды Р, периодически встряхивают и отстаивают. При необходимости перед использованием раствор декантируют и фильтруют.

Натрия цетостеарилсульфат.

Смесь натрия цетилсульфатат ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NaO}_4\text{S}$; M_r 344,5) и натрия стеарилсульфата ($\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NaO}_4\text{S}$; M_r 372,5). Содержит не менее 99,0% натрия цетостеарилсульфата и не менее 40,0% натрия цетилсульфата, оба в пересчете на безводную субстанцию. Допускается добавление подходящего буферного раствора.

Аморфный или кристаллический порошок белого или бледно-желтого цвета.

Растворим в горячей воде с образованием мутного раствора, практически не растворим в холодной воде, частично растворим в 96% этаноле.

Натрия цитрат. $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 294,1). [6132-04-3]. Тринатрия 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилата дигидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок или гранулированные кристаллы белого или почти белого цвета,

слегка расплывается во влажном воздухе.

Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле безводном.

Натрия эдетат. $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$. (M_r 372,2). [6381-92-6]. Динатрия диэфира (этилендинитрило)тетраацетата дигидрат.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Растворим в воде, практически нерастворим в 96% этаноле.

Нафталин. $C_{10}H_8$. (M_r 128,2). [91-20-3].

Кристаллы белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, легко растворим в эфире, растворим в 96% спирте.

Температура плавления около 80 °С.

Нафталин, используемый для жидкостной сцинтилляции, должен быть соответствующей степени чистоты.

Нафтарзон. $C_{16}H_{11}AsN_2NaO_{10}S_2$. (M_r 576,3). [3688-92-4]. Торин. Динатрия 4-[(2-арсонофенил)азо]-3-гидрокси-нафталин-2,7-дисульфонат.

Порошок красного цвета. Растворим в воде.

Нафтарзона раствор.

Раствор 0,58 г/л.

Испытание на чувствительность. К 50 мл 96% этанола Р прибавляют 20 мл воды Р, 1 мл 0,05 М раствора серной кислоты, 1 мл раствора нафтарзона и титруют 0,025 М раствором бария перхлората до перехода окраски раствора от оранжево-желтой до оранжево-розовой.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок хранения 7 сут.

Нафтиламин. $C_{10}H_9N$. (M_r 143,2). [134-32-7]. 1-Нафтиламин.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, под действием света и воздуха розовеет. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 51 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Нафтилэтилендиамина дигидрохлорид. $C_{12}H_{16}Cl_2N_2$. (M_r 259,2). [1465-25-4]. N-(1-Нафтил)этилендиамина дигидрохлорид.

Может содержать кристаллизационный метанол.

Порошок белого или желтовато-белого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

α -Нафтол. $C_{10}H_8O$. (M_r 144,2). [90-15-3]. 1-Нафтол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные или белого цвета кристаллы, темнеющие под действием света. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 95 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

α -Нафтола раствор.

0,10 г α -нафтола Р растворяют в 3 мл раствора 150 г/л натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

β -Нафтол . $C_{10}H_8O$. (M_r 144,2). [135-19-3]. 2-Нафтол.

Пластинки или кристаллы белого или слабо розового цвета. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 122 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

β -Нафтола раствор.

5 г свежеперекристаллизованного β -нафтола Р растворяют в 40 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

β -Нафтола раствор Р1.

3,0 мг β -Нафтола Р растворяют в 50 мл серной кислоты Р и доводят объем раствора той же кислотой до 100,0 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Нафтолбензеин. $C_{27}H_{18}O_2$. (M_r 374,4). [145-50-6]. α -Нафтолбензеин . 4-[(4-гидрокси-нафтален-1-ил)(фенил) метилиден]нафтален-1(4Н)-он.

Порошок коричневатого-красного цвета или блестящие кристаллы коричневатого-черного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и уксусной кислоте ледяной.

Нафтолбензеина раствор.

Раствор 2 г/л в кислоте уксусной безводной Р.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты ледяной Р прибавляют 0,25 мл раствора нафтолбензеина; появляется коричневатое-желтое окрашивание, которое должно перейти в зеленое при прибавлении не более 0,05 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

Нерилацетат. $C_{12}H_{20}O_2$. (M_r 196,3). [141-12-8]. (Z)-3,7-Диметилонкта-2,6-диенилацетат.

Бесцветная маслянистая жидкость.

d_{20}^{20} около 0,907.

n_D^{20} около 1,460.

Температура кипения₂₅ 134 °С.

Нерилацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло цветков померанца, используя нерилацетат в качестве испытуемого раствора.

Содержание нерилацетата, рассчитанное методом нормализации, должно быть не менее 93,0%.

транс-Неролидол. $C_{15}H_{26}O$. (M_r 222,4). [40716-66-3]. 3,7,11-Триметилдодека-1,6,10-триен-3-ол.

Жидкость слегка желтого цвета с легким запахом лилии или ландыша. Практически не растворим в воде и глицерине, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,876.

n_D^{20} около 1,479.

Температура кипения₁₂ от 145 °С до 146 °С.

транс-Неролидол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло цветков померанца, используя транс-неролидол в качестве испытуемого раствора.

Содержание транс-неролидола, рассчитанное методом нормализации, должно быть не менее 90,0%.

Никель-алюминиевый сплав.

Содержит от 48% до 52% алюминия (Al, A_r 26,98) и от 48% до 52% никеля (Ni, A_r 58,70).

Перед использованием измельчают до мелкого порошка (180) (2.9.12).

Практически не растворим в воде, растворим в минеральных кислотах.

Никель-алюминиевый сплав, свободный от галогенов.

Содержит от 48% до 52% алюминия (Al, A_r 26,98) и от 48% до 52% никеля (Ni, A_r 58,71).

Мелкий порошок серого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в минеральных кислотах с образованием солей.

Хлориды. Не более 10 ppm.

0,400 г сплава растворяют в 40 мл смеси серная кислота Р - азотная кислота разбавленная Р (67:33). Раствор выпаривают почти досуха, остаток растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20,0 мл. К 10,0 мл испытуемого раствора прибавляют 1,0 мл 0,1 М

раствора серебра нитрата, через 15 мин фильтруют и добавляют к фильтрату 0,2 мл раствора натрия хлорида (10 мкг/мл Cl⁻). Через 5 мин опалесценция полученного раствора не должна превышать опалесценцию второй половины испытуемого раствора с 1,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата.

Никеля(II) сульфат. NiSO₄·7H₂O. (M_r 280,9). [10101-98-1]. Никеля сульфата гептагидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы зеленого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Никеля(II) хлорид. NiCl₂. (M_r 129,6). [7718-54-9]. Никеля хлорид безводный.

Кристаллический порошок желтого цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле. Сублимируется в отсутствие воздуха и легко абсорбирует аммиак. Водный раствор имеет кислую реакцию.

Никотинамидаденина динуклеотид. C₂₁H₂₇N₇O₁₄P₂. (M_r 663). [53-84-9].

Порошок белого или почти белого цвета, сильно гигроскопичен. Легко растворим в воде.

Никотинамидаденина динуклеотида раствор.

40 мг никотинамидаденина динуклеотида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Нильский синий А. C₂₀H₂₁N₃O₅S. (M_r 415,5). [3625-57-8].

Показатель Шульца N 1029.

Цветной индекс (С. I.) N 51180.

5-Амино-9-(диэтиламино)бензо[α]феноксазинилия гидросульфат.

Кристаллический порошок зеленого цвета с бронзовым блеском. Умеренно растворим в 96% этаноле, уксусной кислоте ледяной и пиридине.

Раствор 0,005 г/л в этаноле (50%, об/об) Р имеет максимум поглощения (2.1.2.24) при длине волны 640 нм.

Нильского синего А раствор.

Раствор 10 г/л в кислоте уксусной безводной Р.

Испытание на чувствительность. К 50 мл уксусной кислоты безводной Р прибавляют 0,25 мл раствора нильского синего А; появляется голубое окрашивание, которое переходит в сине-зеленое при прибавлении 0,1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты.

Изменение окраски. От синей до красной в интервале рН 9,0 - 13,0.

Нингидрин. C₉H₄O₃, H₂O. (M_r 178,1). [485-47-2]. 1,2,3-Индантриона моногидрат.

Кристаллический порошок белого или слегка желтого цвета. Растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в защищенном от света месте.

Нингидрина и олова хлорида реактив.

0,2 г нингидрина Р растворяют в 4 мл горячей воды Р, прибавляют 5 мл раствора 1,6 г/л олова хлорида Р, оставляют на 30 мин, фильтруют и хранят при температуре от 2 °С до 8 °С. Непосредственно перед использованием к 2,5 мл полученного раствора прибавляют 5 мл воды Р и 45 мл 2-пропанола Р.

Нингидрина и олова(II) хлорида реактив Р1.

4 г нингидрина Р растворяют в 100 мл моноэтилового эфира этиленгликоля Р. Осторожно встряхивают с 1 г смолы катионообменной Р (от 300 мкм до 840 мкм) и фильтруют (раствор А). 0,16 г олова(II) хлорида Р растворяют в 100 мл буферного раствора с рН 5,5 Р (раствор В). Непосредственно перед использованием смешивают равные объемы растворов А и В.

Нингидрина раствор.

Раствор 2 г/л нингидрина Р в смеси растворителей уксусная кислота разбавленная Р - бутанол Р (5:95).

Нингидрина раствор Р1.

1,0 г нингидрина Р растворяют в 50 мл 96% этанола Р и прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной Р.

Нингидрина раствор Р2.

3 г нингидрина Р растворяют в 100 мл раствора 45,5 г/л натрия метабисульфита Р.

Нингидрина раствор Р3.

Раствор 4 г/л нингидрина Р в смеси растворителей уксусная кислота безводная Р - бутанол Р (5:95).

Нингидрина раствор Р4.

Раствор 3 г/л нингидрина Р в смеси растворителей уксусная кислота безводная Р - 2-пропанол Р (5:95).

Нитроанилин. $C_6H_5NO_2$. (M_r 138,1). [100-01-6]. 4-Нитроанилин.

Кристаллический порошок ярко-желтого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде, растворим в 96% этаноле, образует водорастворимые соли с сильными минеральными кислотами.

Температура плавления около 147 °С.

Нитробензальдегид. $C_7H_5NO_3$. (M_r 151,1). [552-89-6]. 2-Нитробензальдегид.

Игольчатые кристаллы желтого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле, сублимируется паром.

Температура плавления около 42 °С.

Нитробензальдегидная бумага.

0,2 г нитробензальдегида Р растворяют в 10 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида Р. Срок хранения раствора 1 ч. В полученный раствор погружают нижнюю половину полоски из медленно фильтрующей бумаги длиной 10 см и шириной 0,8 - 1 см. Избыток реактива удаляют, промокая

полоску между двумя листами фильтровальной бумаги. Используют в течение нескольких минут после приготовления.

Нитробензальдегида раствор.

0,12 г порошка нитробензальдегида Р прибавляют к 10 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р, встряхивают в течение 10 мин и фильтруют. Готовят непосредственно перед использованием.

Нитробензилхлорид. $C_7H_6ClNO_2$. (M_r 171,6). [100-14-1]. 4-Нитробензилхлорид.

Кристаллы светло-желтого цвета. Вызывает слезотечение. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле.

Нитробензоилхлорид. $C_7H_4ClNO_3$. (M_r 185,6). [122-04-3]. 4-Нитробензоилхлорид.

Кристаллы или кристаллическая масса желтого цвета, расплывающаяся на воздухе. Растворим в растворе натрия гидроксида с образованием желтовато-оранжевого окрашивания.

Температура плавления около 72 °С.

4-(4-Нитробензил)пиридин. $C_{12}H_{10}N_2O_2$. (M_r 214,2). [1083-48-3].

Порошок желтого цвета.

Температура плавления около 70 °С.

4-Нитробензойная кислота. $C_7H_5NO_4$. (M_r 167,1). [62-23-7].

Желтые кристаллы.

Температура плавления около 240 °С.

Нитробензол. $C_6H_5NO_2$. (M_r 123,1). [98-95-3].

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура кипения около 211 °С.

Динитробензол. К 0,1 мл нитробензола прибавляют 5 мл ацетона Р, 5 мл воды Р и 5 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и встряхивают; после разделения слоев верхний слой должен быть почти бесцветным.

Нитрозодипропиламин. $C_6H_{14}N_2O$. (M_r 130,2). [621-64-7]. Дипропилнитрозамин.

Жидкость. Растворим в этаноле и концентрированных кислотах.

d_{20}^{20} около 0,915.

Температура кипения около 78 °С.

Степень чистоты подходит для определения хемилюминесценции.

Нитрозодипропиламина раствор.

Вводят 78,62 г этанола Р, прокалывая инъекционной иглой пробку сосуда, содержащего нитрозодипропиламин Р, разбавляют этанолом безводным Р в соотношении 1:100 и помещают по

0,5 мл в контейнеры с обжатыми крышками.

Хранят в темном месте при температуре 5 °С.

Нитрометан. CH_3NO_2 . (M_r 61,0). [75-52-5].

Прозрачная бесцветная маслянистая жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 1,132 до 1,134.

n_D^{20} от 1,381 до 1,383.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 100 °С до 103 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Нитромолибденованадиевый реактив.

Раствор А. 10 г аммония молибдата Р растворяют в воде Р, прибавляют 1 мл раствора аммиака Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Раствор В. 2,5 г аммония ванадата Р растворяют в горячей воде Р, прибавляют 14 мл азотной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 500 мл.

К 96 мл азотной кислоты Р прибавляют 100 мл раствора А, 100 мл раствора В и доводят объем раствора водой Р до 500 мл.

Нитротетразолиевый синий. $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_6$. (M_r 818). [298-83-9]. 3,3'-(3,3'-Диметокси-4,4'-дифенилен)ди[2-(4-нитрофенил)-5-фенил-2Н-тетразолия]дихлорид. п-Нитротетразолиевый синий.

Кристаллы. Растворим в метаноле с образованием прозрачного раствора желтого цвета.

Температура плавления около 189 °С с разложением.

Нитрофурантоин. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$. (M_r 238,2). [67-20-9]. 1-[[[5-нитрофуран-2-ил)метиле]амино]имидазолидин-2,4-дион.

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_5$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок или кристаллы желтого цвета, очень мало растворим в воде и в 96% этаноле, растворим в диметилформамиде.

(5-Нитро-2-фурил)метилена диацетат. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_7$. (M_r 243,2). [92-55-7]. Нитрофурфурола диацетат. 5-Нитрофурфурилидена диацетат.

Кристаллы желтого цвета.

Температура плавления около 90 °С.

Нитрохромовый реактив.

0,7 г калия дихромата Р растворяют в азотной кислоте Р и доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл.

Нитроэтан. $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$. (M_r 75,1). [79-24-3].

Прозрачная бесцветная маслянистая жидкость.

Температура кипения около 114 °С.

Нордазепам. $C_{15}H_{11}ClN_2O$. (M_r 270,7). [1088-11-5]. 7-Хлор-2,3-дигидро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он.

Кристаллический порошок белого или светло-желтого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 216 °С.

D,L-Норлейцин. $C_6H_{13}NO_2$. (M_r 131,2). [616-06-8], (RS)-2-Амино-гексановая кислота.

Блестящие кристаллы. Умеренно растворим в воде и 96% этаноле, растворим в кислотах.

Норпсевдозэфедрина гидрохлорид. $C_9H_{14}ClNO$. (M_r 187,7). [53643-20-2]. (1R,2R) или (1S,2S)-Амино-1-фенилпропанола гидрохлорид. Кристаллический порошок. Растворим в воде.

Температура плавления от 180 °С до 181 °С.

Носкапина гидрохлорид. $C_{22}H_{24}ClNO_7 \cdot H_2O$. (M_r 467,9). [912-60-7]. (3S)-6,7-Диметокси-3-[(5R)-4-метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,3-диоксола[4,5-g]изохинолин-5-ил]-2-бензо-фуран-1(3H)-он гидрохлорида гидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{22}H_{24}ClNO_7$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде и в 96% этаноле. Водные растворы слабокислые, при стоянии растворов может выпадать осадок основания.

Температура плавления около 200 °С с разложением.

Обесцвечивающий раствор.

Смесь растворителей уксусная кислота ледяная Р - метанол Р - вода Р (1:4:5).

Октадецил[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропионат]. $C_{35}H_{62}O_3$. (M_r 530,9). [2082-79-3]. Октадецил-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат.

Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в ацетоне и гексане, мало растворим в метаноле.

Температура плавления от 49 °С до 55 °С.

Октанол. $C_8H_{18}O$. (M_r 130,2). [111-87-5]. Октанол-1. Каприловый спирт.

Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,828.

Температура кипения около 195 °С.

3-Октанон. $C_8H_{16}O$. (M_r 128,2). [106-68-3]. Октан-3-он. Этилпентилкетон.

Бесцветная жидкость с характерным запахом.

d_{20}^{20} около 0,822.

n_D^{20} около 1,415.

Температура кипения около 167 °С.

3-Октанон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло лавандовое, используя 3-октанон в качестве испытуемого раствора.

Содержание 3-октанона, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Октоксинол 10. $C_{34}H_{62}O_{11}$ (средняя). (M_r 647). [9002-93-1].
 α -[4-(1,1,1,3-Тетраметил-бутил)фенил]- ω -гидроксиполи-(оксиэтилен).

Прозрачная вязкая жидкость светло-желтого цвета. Смешивается с водой, ацетоном и 96% этанолом, растворим в толуоле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Олеамид. $C_{18}H_{35}NO$. (M_r 281,5). (9Z)-Октадек-9-еноамид.

Порошок или гранулы от белого до желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, растворим в этаноле безводном.

Температура плавления около 80 °С.

Оливковое масло. [8001-25-0].

Маслянистая жидкость, полученная методом холодного прессования или другим механическим методом из зрелых плодов *Olea europaea* L.

Прозрачная желтая или зеленовато-желтая жидкость.

Практически нерастворимо в 96% этаноле, смешивается с петролейным эфиром (50 - 70 °С).

При охлаждении до 10 °С мутнеет и становится маслообразной массой при температуре около 0 °С.

d_{20}^{20} около 0,913.

Олова хлорид. $SnCl_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 225,6). [10025-69-1]. Дихлорида олова дигидрат.

Содержит не менее 97,0% $SnCl_2 \cdot 2H_2O$.

Бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле, уксусной кислоте ледяной, хлороводородной кислоте разбавленной и концентрированной.

Количественное определение. 0,500 г помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 15 мл хлороводородной кислоты Р, прибавляют 10 мл воды Р и 5 мл хлороформа Р. Быстро титруют 0,05 М раствором калия йодата до обесцвечивания хлороформного слоя.

1 мл 0,05 М раствора калия йодата соответствует 22,56 мг $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Олова хлорида раствор.

20 г олова Р нагревают с 85 мл хлороводородной кислоты Р до прекращения выделения водорода, охлаждают. Хранят раствор над избытком олова Р, защищая от воздуха.

Олова хлорида раствор Р1.

Непосредственно перед использованием раствор олова хлорида Р разводят хлороводородной кислотой разбавленной Р (1:10).

Олова(II) хлорида раствор Р2.

К 8 г олова хлорида Р прибавляют 100 мл 20% (об/об) раствора хлороводородной кислоты Р, встряхивают до растворения, при необходимости, нагревают на водяной бане при температуре 50 °С и пропускают азот Р в течение 15 мин. Готовят непосредственно перед использованием.

Олово. Sn. (A_r 118,7). [7440-31-5].

Гранулы серебристо-белого цвета. Растворимо в хлороводородной кислоте с выделением водорода.

Мышьяк (2.1.4.2, метод А). Не более 10 ppm. 0,1 г должен выдерживать испытание на мышьяк.

Орацетовый синий 2Р. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. (M_r 314,3). [4395-65-7].

Цветной индекс N 61110. 1-Амино-4-(фениламино)-антрацен-9,10-дион.

Температура плавления около 194 °С.

Орцин. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. (M_r 142,2). [6153-39-5]. 5-Метилбензол-1,3-диола моногидрат.

Кристаллический порошок, чувствителен к свету.

Температура кипения около 290 °С.

Температура плавления от 58 °С от 61 °С.

Осмия(VIII) оксид. OsO_4 . (M_r 254,2). [20816-12-0].

Игольчатые кристаллы светло-желтого цвета или кристаллическая масса желтого цвета.

Гигроскопичен, чувствителен к свету, растворим в воде, 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Осмия(VIII) оксида раствор.

Раствор 2,5 г/л в 0,05 М растворе серной кислоты.

Палладий. Pd. (A_r 106,4). [7440-05-3].

Металл серовато-белого цвета. Растворим в хлороводородной кислоте.

Палладия хлорид. PdCl_2 . (M_r 177,3). [7647-10-1].

Кристаллы красного цвета.

Температура плавления от 678 °С до 680 °С.

Палладия хлорида раствор.

1 г палладия хлорида Р растворяют в 10 мл теплой хлороводородной кислоты Р, полученный раствор доводят смесью равных объемов хлороводородной кислоты разбавленной Р и воды Р до объема 250 мл. Непосредственно перед использованием раствор разбавляют двумя объемами воды Р.

Пальмитиновая кислота. $C_{16}H_{32}O_2$. (M_r 256,4). [57-10-3]. Гексадекановая кислота.

Кристаллические чешуйки белого или почти белого цвета. Практически не растворима в воде, легко растворима в горячем 96% этаноле.

Температура плавления около 63 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Хлорамфеникола пальмитат; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Пальмитовая кислота, используемая при количественном определении суммы жирных кислот в частной фармакопейной статье Плоды пальмы сереноа должна выдерживать дополнительно следующее требование.

Количественное определение. Проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Плоды пальмы сереноа.

Содержание пальмитовой кислоты, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98%.

Панкреатина порошок.

Получают из свежей или замороженной поджелудочной железы млекопитающих. Содержит различные ферменты, обладающие протолитической, липолитической и амилолитической активностью.

1 мг панкреатина содержит не менее 1,0 ЕФЕ общей протолитической активности, 15 ЕФЕ липолитической активности и 12 ЕФЕ амилолитической активности.

Слегка коричневый, аморфный порошок.

Частично растворим в воде, практически нерастворим в 96% этаноле.

Папаверина гидрохлорид. $C_{20}H_{22}ClNO_4$. (M_r 375,9). [61-25-6]. 1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{20}H_{22}ClNO_4$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета.

Умеренно растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Парарозанилина гидрохлорид. $C_{19}H_{18}ClN_3$. (M_r 323,8). [569-61-9]. 4-[Бис(4-аминофенил)метил]цикло-гекса-2,5-диениминия хлорид.

Показатель Шульца N 779.

Цветной индекс (С. I.) N 42500.

Кристаллический порошок синевато-красного цвета. Мало растворим в воде, растворим в этаноле безводном. Растворы в воде и этаноле имеют интенсивную красную окраску, растворы в кислоте серной и хлороводородной кислоте имеют желтую окраску.

Температура плавления около 270 °С с разложением.

Парарозанилина обесцвеченный раствор.

0,1 г парарозанилина гидрохлорида Р помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 60 мл воды Р и раствора 1,0 г натрия сульфита безводного Р, или раствора 2,0 г натрия сульфита Р, или раствора 0,75 г натрия метабисульфита Р в 10 мл воды Р, затем медленно при перемешивании прибавляют 6 мл кислот хлороводородной разбавленной Р, закрывают колбу пробкой и продолжают перемешивание до растворения, объем полученного раствора доводят водой Р до 100 мл.

Раствор используют через 12 ч после приготовления.

Хранят в защищенном от света месте.

Парафин жидкий. [8042-47-5].

Очищенная смесь жидких насыщенных углеводородов, получаемых из нефти.

Бесцветная, прозрачная маслянистая жидкость; при дневном свете не флуоресцирует.

Практически не растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле, смешивается с углеводородами.

Парафин мягкий белый.

Полужидкая смесь углеводородов, полученная из нефти и обесцвеченная. Практически не растворим в воде и 96% этаноле, растворим в петролейном эфире Р1; раствор иногда обнаруживает слабую опалесценцию.

Парацетамол. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,2). [103-90-2]. N-(4-гидроксифенил)ацетамид.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_8H_9NO_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле, очень мало растворим в метиленхлориде.

Парацетамол, свободный от 4-аминофенола.

Парацетамол Р перекристаллизовывают из воды Р и сушат в вакууме при температуре 70 °С; процедуру повторяют до тех пор, пока парацетамол не будет выдерживать следующее испытание: 5 г высушенного парацетамола растворяют в смеси равных объемов метанола Р и воды Р и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл. Прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора, содержащего 10 г/л натрия нитропруссиды Р и 10 г/л натрия карбоната безводного Р, перемешивают и выдерживают в течение 30 мин в защищенном от света месте. Не должно появляться синее или зеленое окрашивание.

Пенициллиназы раствор.

10 г казеина гидролизата, 2,72 г калия дигидрофосфата Р и 5,88 г натрия цитрата Р растворяют в 200 мл воды Р, доводят рН раствором 200 г/л натрия гидроксида Р до значения 7,2 и доводят водой Р до объема 1000 мл. Растворяют 0,41 г магния сульфата Р в 5 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора 1,6 г/л железа(II) аммония сульфата Р и доводят объем раствора водой Р до 10 мл. Стерилизуют оба раствора нагреванием в автоклаве, охлаждают, смешивают, распределяют тонкими слоями в конических колбах и культивируют с *Bacillus cereus* (NOTC 9946). Выдерживают колбы при температуре от 18 °С до 37 °С до явных признаков роста, а затем выдерживают при температуре от 35 °С до 37 °С в течение 16 ч, постоянно встряхивая для обеспечения максимальной аэрации. Центрифугируют, надосадочную жидкость стерилизуют методом мембранной фильтрации. 1,0 мл раствора пенициллиназы содержит не менее 0,4 микрокатал (что соответствует гидролизу не менее 500 мг бензилпенициллина до бензилпенициллиновой кислоты в час) при температуре 30 °С и рН 7, при условии, что концентрация бензилпенициллина не опускается ниже уровня, необходимого для ферментного насыщения.

Константа Михаэлиса для пенициллиназы по бензилпенициллину в растворе пенициллиназы составляет около 12 мкг/мл.

Стерильность (2.1.6.1). Должен выдерживать испытание на стерильность. Хранят при температуре от 0 °С до 2 °С и используют в течение 2 - 3 сут. Лиофилизированный препарат хранят в запаянных ампулах в течение нескольких месяцев.

Пентан. C_5H_{12} . (M_r 72,2). [109-66-0].

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с ацетоном, этанолом безводным.

d_{20}^{20} около 0,63.

n_D^{20} около 1,359.

Температура кипения около 36 °С.

Пентан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Минимальное пропускание (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

0,70 при длине волны 200 нм,

0,30 при длине волны 210 нм,

0,07 при длине волны 220 нм,

0,03 при длине волны 230 нм,

0,01 при длине волны 240 нм.

1,2-Пентавдиол. $C_5H_{12}O_2$. (M_r 104,2). [5343-92-0]. (2RS)-Пентан-1,2-диол.

d_4^{20} около 0,971.

n_D^{20} около 1,439.

Температура кипения около 201 °С.

Пентанол. $C_5H_{12}O$. (M_r 88,1). [71-41-0]. 1-Пентанол.

Бесцветная жидкость. Умеренно растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

n_D^{20} около 1,410.

Температура кипения около 137 °С.

Пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)пропионат]. $C_{73}H_{108}O_{12}$. (M_r 1178). [6683-19-8]. Пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат]. 2,2'-бис(Гидроксиметил)пропан-1,3-диолтетраakis[3-(3,5-ди(1,1-диметил-этил)-4-гидроксифенил)]пропионат.

Кристаллический порошок от белого до слегка желтого цвета. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в ацетоне, растворим в метаноле, мало растворим в гексане.

Температура плавления от 110 °С до 125 °С.

α -форма от 120 °С до 125 °С.

β -форма от 110 °С до 115 °С.

трет-Пентиловый спирт. $C_5H_{12}O$. (M_r 88,1). [75-85-4]. трет-Амиловый спирт. 2-Метил-2-бутанол.

Летучая воспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96% этанолом и глицерином.

d_{20}^{20} около 0,81.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 100 °С до 104 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Хранят в защищенном от света месте.

Пепсина порошок. [9001-75-6].

Порошок получают из слизистой оболочки желудка свиней, крупного рогатого скота или овец. Содержит желудочные протеиназы, активные в кислой среде (рН 1 - 5),

Имеет активность не менее 0,5 ЕФЕ/мг в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или слегка желтый кристаллический или аморфный порошок. Гигроскопичен.

Растворим в воде, практически нерастворим в 96% этаноле.

Водные растворы имеют слабую опалесценцию и слабокислую реакцию.

Песок.

Крупинки кремния диоксида белого или слегка сероватого цвета с размером частиц от 150 мкм до 300 мкм.

Петролейный эфир. [8032-32-4]. Петролейный эфир 50 - 70 °С.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость, не флуоресцирует. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% спиртом.

d_{20}^{20} от 0,661 до 0,664.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 50 °С до 70 °С.

Петролейный эфир Р1. Петролейный эфир 40 - 60 °С.

Должен выдерживать требования для петролейного эфира Р, со следующими изменениями:

d_{20}^{20} от 0,630 до 0,656.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 40 °С до 60 °С.

Не должен мутнеть при температуре 0 °С.

Петролейный эфир Р2. Петролейный эфир 30 - 40 °С.

Должен выдерживать требования для петролейного эфира Р, со следующими изменениями:

d_{20}^{20} от 0,620 до 0,630.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 30 °С до 40 °С.

Не должен мутнеть при температуре 0 °С.

Петролейный эфир Р3. Петролейный эфир 100 - 120 °С.

Должен выдерживать требования для петролейного эфира Р со следующими изменениями:

d_{20}^{20} от 0,720.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 100 °С до 120 °С.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,03%.

Пикриновая кислота. $C_6H_3N_3O_7$. (M_r 229,1). [88-89-1]. 2,4,6-Тринитрофенол.

Призмы или пластинки желтого цвета. Растворима в воде и 96% этаноле.

Хранят увлажненной водой Р.

Пикриновой кислоты раствор.

Раствор 10 г/л.

Пикриновой кислоты раствор Р1.

К 100 мл насыщенного раствора кислоты пикриновой Р прибавляют 0,25 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р.

α -Пинен . $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [7785-70-8]. (1R,5R)-2,6,6-Триметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен.

Жидкость. Не смешивается с водой.

d_{20}^{20} около 0,859.

n_D^{20} около 1,466.

Температура кипения от 154 °С до 156 °С.

α -Пинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло цветков померанца, используя α -ПИНЕН в качестве испытуемого раствора.

Содержание α -ПИНЕНА, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 99%.

β -Пинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [127-91-3]. 6,6-Диметил-2-метиленбицикло[3.1.1]гептан.

Бесцветная, маслянистая жидкость с запахом, напоминающим скипидар. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

β -Пинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи Масло цветков померанца, используя β -ПИНЕН в качестве испытуемого раствора.

Содержание β -пинена должно быть не менее 95,0%.

Пиперазина гидрат. $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$. (M_r 194,2). [142-63-2]. Гексагидрат пиперазина.

Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$.

Бесцветные кристаллы.

Легкорастворим в воде и в 96% этаноле.

Температура плавления около 43 °С.

Пиперидин. $C_5H_{11}N$. (M_r 85,2). [110-89-4]. Гексагидропиперидин.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость, имеет щелочную реакцию. Смешивается с водой, 96% этанолом и петролейным эфиром.

Температура кипения около 106 °С.

Пиридин-2-амин. $C_5H_6N_2$. (M_r 94,1). [504-29-0].

2-Аминопиридин.

Крупные кристаллы. Растворим в воде и 96% этаноле.

Температура кипения около 210 °С.

Температура плавления около 58 °С.

Пиридилазонафтол. $C_{15}H_{11}N_3O$. (M_r 249,3). [85-85-8]. 1-(2-Пиридилазо)-2-нафтол.

Порошок кирпично-красного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле, метаноле и горячих разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 138 °С.

Пиридилазонафтола раствор.

Раствор 1 г/л в этаноле безводном Р.

Испытание на чувствительность. К 50 мл воды Р прибавляют 10 мл ацетатного буферного раствора с рН 4,4 Р, 0,10 мл 0,02 М раствора натрия эдетата и 0,25 мл раствора пиридилазонафтола; после прибавления 0,15 мл раствора 5 г/л меди сульфата Р окраска должна измениться от светло-желтой до фиолетовой.

Пиридин. C_5H_5N . (M_r 79,1). [110-86-1].

Прозрачная бесцветная гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

Температура кипения около 115 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Пиридин безводный.

Пиридин Р сушат над натрия карбонатом безводным Р, фильтруют и перегоняют.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,01% (м/м).

Пиридилия гидробромида пербромид. $C_5H_6Br_3N$. (M_r 319,8). [39416-48-3]. Пиридилия трибромид(1-).

Красные кристаллы.

Пировиноградная кислота. $C_3H_4O_3$. (M_r 88,1). [127-17-3]. 2-Оксопропановая кислота.

Жидкость желтоватого цвета. Смешивается с водой и этанолом безводным.

d_{20}^{20} около 1,267.

n_D^{20} около 1,413.

Температура кипения около 165 °С.

Пирогаллол. $C_6H_6O_3$. (M_r 126,1). [87-66-1]. Бензол-1,2,3-триол.

Кристаллы белого или почти белого цвета, под действием воздуха и света становятся коричневыми. Очень легко растворим в воде, 96% этаноле, мало растворим в углероде дисульфида. Под действием воздуха водные растворы, а еще быстрее щелочные растворы приобретают коричневую окраску вследствие абсорбции кислорода.

Температура плавления около 131 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Пирогаллола щелочной раствор.

0,5 г пирогаллола Р растворяют в 2 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р. 12 г калия гидроксида Р растворяют в 8 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р. Непосредственно перед использованием смешивают оба раствора.

Пирокатехин. $C_6H_6O_2$. (M_r 110,1). [120-80-9]. Бензол-1,2-диол.

Бесцветные или слабо желтого цвета кристаллы. Растворим в воде, ацетоне, 96% этаноле.

Температура плавления около 102 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Плазма с пониженным содержанием тромбоцитов.

45 мл крови человека отбирают пластмассовым шприцом вместимостью 50 мл, содержащим 5 мл стерильного раствора 38 г/л натрия цитрата Р, и тотчас центрифугируют с ускорением 1500g при температуре 4 °С в течение 30 мин. Отбирают с помощью пластмассового шприца верхние 2/3 всплывшего слоя плазмы и тотчас центрифугируют с ускорением 3500g при температуре 4 °С в течение 30 мин. Отбирают верхние 2/3 слоя жидкости и быстро замораживают ее в необходимом количестве пластмассовых пробирок при температуре -40 °С или ниже. Используют пластмассовое оборудование или оборудование, обработанное силиконом.

Плазминоген человеческий. [9001-91-6].

Вещество, присутствующее в крови, которое может быть активировано до плазмина, фермента, осуществляющего лизис фибрина в сгустках крови.

Плазмы субстрат.

Плазму отделяют от человеческой или бычьей крови, собирают в раствор 38 г/л натрия цитрата Р, объем которого составляет 1/9 объема плазмы или в раствор, содержащий 20 г/л динатрия гидроцитрата Р и 25 г/л глюкозы Р, объем которого составляет 2/7 объема плазмы. В первом случае субстрат готовят в день сбора крови; во втором случае субстрат готовят в течение 2 дней со дня сбора крови.

Хранят при температуре -20 °С.

Плазмы субстрат Р1.

Для взятия и обработки крови используют водоотталкивающее оборудование (изготовленное из подходящих пластмасс или стекла, обработанного силиконом). Необходимый объем крови собирают от каждой из не менее пяти овец. Достаточным объемом для отбора является 285 мл крови в 15 мл раствора антикоагулянта, но может быть собран и меньший объем. Кровь берут у живого животного или во время убоя, используя иглу, присоединенную к подходящей канюле с длиной достаточной для достижения дна сосуда для сбора. Отбрасывают первые несколько миллилитров и собирают только свободно текущую кровь. Кровь собирают в достаточное количество раствора антикоагулянта, содержащего 8.7 г натрия цитрата Р и 4 мг аprotинина Р в 100 мл воды Р. Соотношение крови и раствора антикоагулянта должно быть 19:1. Во время сбора и сразу после сбора кровь слегка перемешивают, не допуская вспенивания. По окончании сбора, сосуд закрывают и охлаждают до температуры от 10 °С до 15 °С. После охлаждения содержимое всех колб объединяют за исключением тех, в которых наблюдается явный гемолиз или образование сгустков, и хранят собранную кровь при температуре от 10 °С до 15 °С. По возможности в пределах 4 ч после сбора объединенную кровь центрифугируют с ускорением от 1000g до 2000g при температуре от 10 °С до 15 °С в течение 30 мин. Отделяют

надосадочную жидкость и центрифугируют с ускорением 5000g в течение 30 мин. (При необходимости, для получения прозрачной плазмы можно центрифугировать с большим ускорением, например, с ускорением 20000g в течение 30 мин, но фильтрация при этом не допустима) Отделяют надосадочную жидкость, немедленно тщательно перемешивают и помещают субстрат плазмы в небольшие контейнеры с пробками порциями, достаточными для проведения полного количественного определения гепарина (например, от 10 мл до 30 мл). Тотчас быстро охлаждают до температуры ниже - 70 °С (например, погружая контейнеры в жидкий азот) и хранят при температуре ниже - 30 °С. Плазма пригодна в качестве субстрата плазмы для количественного определения гепарина, если в условиях количественного определения она обеспечивает время образования сгустка, соответствующее использованному методу определения и обеспечивает получение крутых логарифмических кривых доза отклик. Перед использованием необходимую порцию плазмы размораживают на водяной бане при температуре 37 °С, осторожно перемешивая до полного размораживания. Размороженную плазму содержат при температуре от 10 °С до 20 °С и немедленно используют. При необходимости, размороженный субстрат плазмы слегка центрифугируют, но не фильтруют.

Плазмы субстрат P2.

Готовят из человеческой крови, содержащей менее 1% обычного количества фактора IX. Собирают кровь в раствор 38 г/л натрия цитрата Р, объем которого составляет 1/9 объема плазмы.

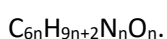
Хранят в небольших количествах в пластмассовых контейнерах при температуре - 30 °С или ниже.

Плазмы субстрат с недостаточным содержанием фактора V.

Предпочтительно используют плазму, полученную от донора с врожденной недостаточностью, или готовят ее следующим образом: отделяют плазму от человеческой крови, собранной в раствор 13,4 г/л натрия оксалата Р, объем которого составляет 1/10 объема крови. Инкубируют при температуре 37 °С от 24 ч до 36 ч. Время свертывания, определенное по методу, в соответствии с описаниями для раствора фактора V свертывания крови Р, должно быть от 70 с до 100 с. Если время свертывания меньше 70 с, то инкубируют снова от 12 ч до 24 ч.

Хранят в небольших количествах при температуре -20 °С или ниже.

Повидон.



[9003-39-8].

α -Гидро- ω -гидрополи[1-(2-оксопирролидин-1-ил)этилен].

Состоит из линейных полимеров 1-этилен-пирролидин-2-она. Содержит не менее 11,5% и не более 12,8% азота (N; A_r 14,01) в пересчете на безводную субстанцию.

Различные типы повидона характеризуются их вязкостью в растворе, выраженной как величина К. Номинальное значение К составляет от 10 до 120.

Порошок или пластинки белого или желтовато-белого цвета. Гигроскопичен.

Легко растворим в воде, 96% этаноле и метаноле, очень мало растворим в ацетоне.

Подсолнечное масло.

Маслянистая жидкость, полученная из семян *Helianthus annuus* L. механическим отжимом или экстракцией. Может быть добавлен подходящий антиоксидант.

Прозрачная светло-желтая жидкость.

Практически нерастворимо в воде и в 96% этаноле, смешивается с петролейным эфиром (40

- 60 °C).

$$d_{20}^{20} 0,921.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,474.$$

Поли(диметил)(дифенил)силоксан. DB-5, SE52.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 95% метильных групп и 5% фенильных групп DB-5, SE52.

Поли(диметил) (75)(дифенил)(25)силоксан.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 75% метильных групп и 25% фенильных групп.

Поли(диметил) (85)(дифенил)(15)силоксан. PS086.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии. Содержит 85% метильных групп и 15% фенильных групп.

Поли(диметил)(дифенил)(дивинил)силоксан. SE54.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 94% метильных групп, 5% фенильных групп и 1% винильных групп.

Поли(диметил)силоксан.

Каучук силиконовый (метил). Органосиликоновый полимер, имеющий вид полужидкой бесцветной смолы.

Характеристическая вязкость, определенная как указано ниже, должна быть около 115 мл/г. 1,5 г, 1 г и 0,3 г поли(диметил) силоксана взвешивают с точностью до 0,1 мг в мерных колбах вместимостью 100 мл, прибавляют от 40 мл до 50 мл толуола Р, встряхивают до растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Определяют вязкость (2.1.2.9) каждого раствора и вязкость толуола Р в тех же условиях. Концентрацию каждого раствора уменьшают вдвое, разбавляя толуолом Р, и определяют вязкость полученных растворов.

c - концентрация, г/100 мл; t_1 - время истечения испытуемого раствора; t_2 - время истечения толуола; η_1 - вязкость испытуемого раствора, мПа·с; η_2 - вязкость толуола, мПа·с; d_1 - относительная плотность испытуемого раствора; d_2 - относительная плотность толуола.

Для получения значений относительной плотности используют следующие данные:

Концентрация (с), г/100 мл	Относительная плотность (d)
0 0.5	1,000
0,5 - 1,25	1,001
1,25 - 2,20	1,002
2,20 - 2,75	1,003

2,75 - 3,20	1,004
3,20 - 3,75	1,005
3,75 - 4,50	1,006

Удельную вязкость ($\eta_{уд}$) определяют по уравнению:

$$\eta_{уд} = \frac{\eta_1 - \eta_2}{\eta_2} = \frac{t_1 d_1}{t_2 d_2} - 1.$$

Приведенную вязкость ($\eta_{пр}$) определяют по уравнению:

$$\eta_{пр} = \frac{\eta_{уд}}{c}.$$

Характеристическую вязкость (η) получают экстраполяцией предыдущего уравнения до $c = 0$. Для этого строят кривую $\eta_{уд}/c$ или $\log \eta_{уд}/c$ как функцию c . Экстраполяцией до $c = 0$ получают η . Характеристическую вязкость выражают в мл/г, поэтому полученное значение должно быть умножено на 100. Инфракрасный спектр поглощения (2.1.2.23), полученный нанесением вещества, при необходимости диспергированного в нескольких каплях углерода тетраоксида Р, на диск натрия хлорида, не должен иметь поглощения при длине волны 3053 см^{-1} , соответствующего винильным группам.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 2,0%. Определение проводят из 1,000 г, сушат в вакууме при температуре $350 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Не более 0,8%. Определение проводят из 2,000 г, сушат при температуре $200 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч.

Полиметилфенилсилоксан.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 50% метильных групп и 50% фенильных групп. (Средняя молекулярная масса 4000). Очень вязкая жидкость (вязкость около $1300 \text{ мПа}\cdot\text{с}$).

d_{25}^{25} около 1,09.

n_D^{20} около 1,540.

Поли[метил(95)фенил(5)]силоксан.

См. [Поли\(диметил\)\(дифенил\)силоксан Р](#).

Поли[метил(94)фенил(5)винил(1)]силоксан.

См. [Поли\(диметил\)-\(дифенил\)\(дивинил\)силоксан Р](#).

Полиоксиэтилированное касторовое масло.

Жидкость светло-желтого цвета, становится прозрачной при температуре около $26 \text{ }^\circ\text{C}$.

Полисорбат 20. [9005-64-5].

Смесь частично этерифицированных жирных кислот, главным образом, кислоты лауриновой (додекановой), с сорбитом и его этоксилированными ангидридами приблизительно с 20 моль этиленоксида на каждый моль сорбита или его ангидридов.

Маслянистая желтого или коричневатого-желтого цвета, прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Растворим в воде, безводном этаноле, этилацетате и метаноле, практически не растворим в жирных маслах и жидком парафине.

d_{20}^{20} около 1,10.

Вязкость около 400 мПа·с при температуре 25 °С.

Полисорбат 80. Твин-80. [9005-65-6].

Смесь частично этерифицированных жирных кислот, главным образом Олеиновой кислоты, с сорбитом и его этоксилированными ангидридами, приблизительно с 20 моль этиленоксида на каждый моль сорбита и его ангидридов.

Маслянистая, бесцветная или коричневатого-желтая, прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость.

Смешивается с водой, безводным этанолом, этилацетатом и метанолом, практически не растворим в жирных маслах и жидком парафине.

d_{20}^{20} около 1,10.

Вязкость около 400 мПа·с при температуре 25 °С.

Полистирол 900-1000. [9003-53-6].

Органический стандарт, используемый для калибровки в газовой хроматографии. M_w около 950. M_w/M_n 1,10.

Поли(цианопропил)силоксан.

Полисилоксан, замещенный на 100% цианопропильными группами.

Поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]-силоксан.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 6% цианопропилфенильных групп и 94% диметильных групп.

Поли(цианопропил)(7)(фенил)(7)(метил)(86)-силоксан.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Полисилоксан, замещенный на 7% цианопропильными группами, на 7% фенильными группами и на 86% диметильными группами.

Поли(цианопропил)(фенилметил)силоксан.

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.

Содержит 90% цианопропильных групп и 10% фенилметильных групп.

Поли[(цианопропил)(метил)][(фенил)(метил)]силоксан.

Содержит 25% цианопропильных групп, 25% фенильных групп и 50% метильных групп. (Средняя молекулярная масса 8000).

Очень вязкая жидкость (вязкость около 9000 мПа·с).

d_{25}^{25} около 1,10.

n_D^{25} около 1,502.

Полиэтиленгликольадипинат. $(C_8H_{12}O_4)_n$. $[M_r (172,2)]_n$.

Воскообразная масса белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде. Температура плавления около 43 °С.

Полиэтиленгликольсукцинат. $(C_6H_8O_4)_n$. $[M_r (144,1)]_n$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде.

Температура плавления около 102 °С.

Полиэфирный гидроксिलированный гель для хроматографии.

Гель с небольшим размером частиц, имеющий гидрофильную поверхность к гидроксильным группам. Имеет предел эксклюзии по декстрану с молекулярной массой от $2 \cdot 10^5$ до $2,5 \cdot 10^6$.

Прокаина гидрохлорид. $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$. (M_r 272,8). 2-(Диэтиламино)этил 4-аминобензоата гидрохлорид.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

D-Пролил-L-фенилаланил-L-аргинин 4-нитроанилида дигидрохлорид. $C_{26}H_{36}N_8O_5$. (M_r 612).

Пропанол. C_3H_8O . (M_r 60,1). [71-23-8]. 1-Пропанол.

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 0,802 до 0,806.

Температура кипения около 97,2 °С.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 96 °С до 99 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Пропанол Р1. [71-23-8].

См. [Пропанол Р](#).

2-Пропанол. C_3H_8O . (M_r 60,1). [67-63-0]. Изопропиловый спирт.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,785.

Температура кипения от 81 °С до 83 °С.

2-Пропанол Р1.

Должен выдерживать требование 2-пропанола Р и следующие дополнительные требования:

n_D^{20} около 1,378.

Вода (2.1.5.12) Не более 0,05%. Определение проводят из 10 г.

Минимальное пропускание (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

25% при длине волны 210 нм

55% при длине волны 220 нм

75% при длине волны 230 нм

95% при длине волны 250 нм

98% при длине волны 260 нм.

2-Пропанол Р2. [67-63-0].

См. [Изопропиловый спирт](#).

Пропаноламин. C_3H_9NO . (M_r 75,1). [156-87-6]. 3-Амино-1пропанол.

Прозрачная бесцветная вязкая жидкость.

d_{20}^{20} около 0,99.

n_D^{20} около 1,461.

Температура плавления: около 11 °С.

Пропилацетат. $C_5H_{10}O_2$. (M_r 102,1). [109-60-4].

d_{20}^{20} около 0,888.

Температура кипения около 102 °С.

Температура плавления: около -95 °С.

Пропиленгликоль. $C_3H_8O_2$. (M_r 76,1). [57-55-6]. (RS)-Пропан-1,2-диол.

Вязкая, прозрачная, бесцветная, гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

Пропиленоксид. C_3H_6O . (M_r 58,1). [75-56-9].

Бесцветная жидкость. Смешивается с 96% этанолом.

Пропилпарагидроксibenзоат. $C_{10}H_{12}O_3$. (M_r 180,2). [94-13-3]. Пропил-4-гидроксibenзоат.

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $C_{10}H_{12}O_3$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метаноле.

Пропановая кислота. $C_3H_6O_2$. (M_r 74,1). [79-09-4].

Маслянистая жидкость. Растворима в 96% этаноле, смешивается с водой.

d_{20}^{20} около 0,993.

n_D^{20} около 1,387.

Температура кипения: около 141 °C

Температура плавления: около -21 °C

Пропановый альдегид. C_3H_6O . (M_r 58,1). [123-38-6]. Пропаналь.

Жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,81.

n_D^{20} около 1,365

Температура кипения около 49 °C.

Температура плавления около -81 °C.

Пропановый ангидрид. $C_6H_{10}O_3$. (M_r 130,1). [123-62-6].

Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 1,01. Температура кипения около 167 °C.

Пропанового ангидрида реактив.

1 г кислоты толуолсульфоновой Р растворяют в 30 мл уксусной кислоты ледяной Р и прибавляют 5 мл пропанового ангидрида Р. Используют через 15 мин после приготовления. Срок хранения 1 сут.

Протамина сульфат. [9009-65-8].

Состоит из сульфатов основных пептидов, извлеченных из спермы или икры рыб, обычно видов Salmonidae и Clupeidae. Связывается с гепарином в растворе, ингибируя его антикоагулянтную активность; в условиях анализа выпадает осадок. 1 мг сульфата протамина осаждает не менее 100 МЕ гепарина в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

Умеренно растворим в воде, практически нерастворим в 96% этаноле.

Протеаза *Staphylococcus aureus* штамм V8. Тип VII-B. [66676-43-5].

Микробиологический внеклеточный протеолитический фермент. Лиофилизированный порошок содержит от 500 единиц до 1000 единиц в 1 мг раствора.

Протравной черный 11. $C_{20}H_{12}N_3NaO_7S$. (M_r 461,4). [1787-61-7]. Натрия 2-гидрокси-1-[(1-гидрокси-нафт-2-ил)азо]-6-нитронафталин-4-сульфонат. Эриохром черный.

Показатель Шульца N 241.

Цветной индекс (С. I.) N 14645.

Порошок коричневатого-черного цвета. Растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Протравного черного 11 индикаторная смесь.

1 г протравного черного 11 Р смешивают с 99 г натрия хлорида Р.

Испытание на чувствительность. 50 мг индикаторной смеси растворяют в 100 мл воды Р; появляется коричневатое-фиолетовое окрашивание, которое должно перейти в синее при прибавлении 0,3 мл раствора аммиака разбавленного Р1. При последующем прибавлении 0,1 мл раствора 10 г/л магния сульфата Р окраска должна измениться на фиолетовую. Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, в защищенном от света месте.

Протравного черного 11 индикаторная смесь Р1.

1 г протравного черного 11 Р смешивают с 0,4 г метилового оранжевого Р и 100 г натрия хлорида Р.

Прочный красный В, соль. $C_{17}H_{13}N_3O_9S_2$. (M_r 467,4). [49735-71-9]. 2-Метокси-4-нитробензолдиазония гидронафталин-1,5-дисульфонат.

Показатель Шульца N 155.

Цветной индекс (С. I.) N 37125.

Порошок оранжево-желтого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Прочный синий В, соль. $C_{14}H_{12}Cl_2N_4O_2$. (M_r 339,2). [84633-94-3]. 3,3'-Диметокси(бифенил)-4,4'-бисдиазония дихлорид.

Показатель Шульца N 490.

Цветной индекс (С. I.) N 37235.

Порошок темно-зеленого цвета. Растворим в воде. Стабилизирован цинка хлоридом.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере при температуре от 2 °С до 8 °С.

Проявителя раствор.

К 2,5 мл раствора 20 г/л лимонной кислоты Р прибавляют 0,27 мл формальдегида Р и доводят водой Р до объема 500,0 мл.

Пулегон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [89-82-7]. (R)-2-Изопропилиден-5-метилциклогексанон. (+)-п-Мент-4-ен-3-он.

Бесцветная маслянистая жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{15}^{20} около 0,936.

n_D^{20} от 1,485 до 1,489.

$[\alpha]_D^{20}$ от +19,5 до +22,5.

Температура кипения от 222 °С до 224 °С.

Пулегон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями частной фармакопейной статье Масло мяты перечной, используя пулегон в качестве испытуемого раствора.

Содержание пулегона, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Рабочий раствор для электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии натрия додецилсульфата [SDS-PAGE].

151,4 г трис(гидроксиметил)амино-метана Р, 721,0 г глицина Р, 50,0 г натрия лаурилсульфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 5000 мл. Непосредственно перед использованием разбавляют водой Р в 10 раз и перемешивают. Измеряют рН (2.1.2.3) разбавленного раствора. рН должен быть от 8,1 до 8,8.

Раклоприда тартрат. $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_9$. (M_r 497,3). [98185-20-7].

Раклоприда-L-тартрат.

Твердое вещество белого или почти белого цвета, чувствительно к свету, растворимо в воде.

$[\alpha]_D^{20}$ + 0,3. Определение проводят, используя раствор 3 г/л.

Температура плавления около 141 °С.

Рамноза. $C_6H_{12}O_5 \cdot H_2O$. (M_r 182,2). [6155-35-7].

(2R,3R,4R,5R,6S)-6-Метилтетрагидро-2Н-пиран-2,3,4,5-тетрола моногидрат. б-Дезокси-α L-маннопиранозы моногидрат. α-L-Рамнопиранозы моногидрат L-(+)-Рамнозы моногидрат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворима в воде.

$[\alpha]_D^{20}$ от +7,8 до +8,3. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в воде Р, содержащей около 0,05% NH_3 .

Рапонтицин. $C_{21}H_{24}O_9$. (M_r 420,4). [155-58-8].

3-Гидрокси-5-[2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этинил]фенил-β-D-глюкопиранозид .

Кристаллический порошок желтовато-серого цвета. Растворим в 96% этаноле и метаноле.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Корень ревеня; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Рапсовое масло.

Маслянистая жидкость, полученная из семян *Brassica napus* L. и *Brassica campestris* L. отжимом или экстракцией. Может быть добавлен подходящий антиоксидант.

Прозрачная светло-желтая жидкость.

Практически нерастворимо в воде и в 96% этаноле, смешивается с петролейным эфиром (40 - 60 °С).

d_{20}^{20} около 0,917.

n_D^{20} около 1,473.

Раствор для определения пригодности ТСХ пластинок.

Смешивают по 1,0 мл раствора 0,5 г/л судана красного G P в толуоле P, свежеприготовленного раствора 0,5 г/л метилового оранжевого P в спирте безводном P, раствора 0,5 г/л бромкрезолового зеленого P в ацетоне P, раствора 0,25 г/л метилового красного P в ацетоне P и доводят объем полученного раствора ацетоном P до 10,0 мл.

Раствор электролита для микроколичественного определения воды.

Доступный в продаже безводный реактив или комбинация безводных реактивов для колориметрического титрования воды, состоящий из органических оснований, серы диоксида и йода, растворенного в подходящем растворителе.

Резорцин. $C_6H_6O_2$. (M_r 110,1). [108-46-3]. Бензол-1,3-диол.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_6H_6O_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок или кристаллы бесцветные или слегка розовато-серого цвета, краснеющие под воздействием света и воздуха. Очень хорошо растворим в воде и в 96% этаноле.

Резорцина реактив.

К 80 мл хлороводородной кислоты P прибавляют 10 мл раствора 20 г/л резорцина P, 0,25 мл раствора 25 г/л меди(II) сульфата P и доводят водой P до объема 100,0 мл.

Используют через 4 ч после приготовления.

Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Срок хранения 7 сут.

Рибоза. $C_5H_{10}O_5$. (M_r 150,1). [50-69-1]. D-Рибоза.

Растворима в воде, мало растворима в 96% этаноле.

Температура плавления от 88 °С до 92 °С.

Рицинолеиновая кислота. $C_{18}H_{34}O_2$. (M_r 298,5). [141-22-0].

(9Z,12R)-12-гидроксиоктадец-9-еновая кислота. 12-Гидроксиолеиновая кислота.

Вязкая жидкость от желтого до желтовато-коричневого цвета. Содержит смесь жирных кислот, полученных гидролизом масла касторового. Практически не растворима в воде, очень легко растворима в этаноле безводном.

d_{20}^{20} около 0,942.

n_D^{20} около 1,472.

Температура плавления около 285 °С с разложением.

Родамин В. $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$. (M_r 479,0). [81-88-9]. [9-(2-Карбоксифенил)-6-(диэтиламино)-3Н-ксантен-3-илиден]диэтиламмония хлорид.

Показатель Шульца N 864.

Цветной индекс (С. I.) N 45170.

Кристаллы зеленого цвета или порошок красновато-фиолетового цвета. Очень легко растворим в воде и 96% этаноле.

Родамин 6G. $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$. (M_r 479,0). [989-38-8]. 9-[2-(этоксикарбонил)фенил]-3,6-бис(этиламино)-2,7-диметилксантинилия хлорид.

Цветной индекс (С. I.) N 45160. Порошок коричневатого-красного цвета.

Розмариновая кислота. $C_{18}H_{16}O_8$. (M_r 360,3). [20283-92-5].

Температура плавления от 170 °С до 174 °С.

Ртуть. Hg. (A_r 200,6). [7439-97-6].

Жидкость серебристо-белого цвета, рассыпающаяся на сферические капли, которые не оставляют металлического следа при трении о бумагу.

d_{20}^{20} около 13,5.

Температура кипения около 357 °С.

Ртуть ацетат. $C_4H_6HgO_4$. (M_r 318,7). [1600-27-7]. Диацетат ртути.

Кристаллы белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Ртуть ацетата раствор.

3,19 г ртути ацетата Р растворяют в кислоте уксусной безводной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл. При необходимости, полученный раствор нейтрализуют 0,1 М раствором кислоты хлорной, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового Р.

Ртуть бромид. $HgBr_2$. (M_r 360,4). [7789-47-1]. Дибромид ртути.

Кристаллы или кристаллический порошок белого или светло-желтого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Ртутно-бромидная бумага.

В прямоугольную чашку помещают раствор 50 г/л ртути бромида Р в этаноле безводном Р, погружают в раствор кусочки белой фильтровальной бумаги с плотностью 80 г/м², (скорость фильтрования равна времени фильтрования, выраженному в секундах, при фильтровании 100 мл воды при температуре 20 °С через фильтр с поверхностью 10 см² и постоянном давлении 6,7 кПа: от 40 с до 60 с), размером 1,5 см х 20 см, сложенные вдвое. Бумагу подвешивают на неметаллическую нить, позволяя стечь избытку жидкости, сушат в защищенном от света месте. Отрезают по 1 см от каждого конца каждой полоски и нарезают остальную часть бумаги на квадратики со стороной 1,5 см или диски диаметром 1,5 см.

Хранят в контейнере со стеклянной пробкой, обернутом черной бумагой.

Ртути йодид. HgI₂. (M_r 454,4). [7774-29-0]. Дийодид ртути.

Плотный кристаллический порошок ярко-красного цвета. Мало растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, 96% этаноле, растворим в избытке раствора калия йодида Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Ртути нитрат. Hg(NO₃)₂·H₂O. (M_r 342,6). [7783-34-8]. Динитрата ртути моногидрат.

Бесцветные или слегка окрашенные кристаллы. Гигроскопичен, растворим в воде в присутствии небольшого количества азотной кислоты.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Ртути оксид. HgO. (M_r 216,6). [21908-53-2]. Ртути оксид желтый. Оксид ртути.

Порошок от желтого до оранжево-желтого цвета. Практически не растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в защищенном от света месте.

Ртути сульфата раствор. [7783-35-9].

1 г ртути оксида Р растворяют в смеси 20 мл воды Р и 4 мл серной кислоты Р.

Ртути тиоцианат. Hg(SCN)₂. (M_r 316,7). [592-85-8]. Ртути ди(тиоцианат).

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле, растворим в растворах натрия хлорида.

Ртути тиоцианата раствор.

0,3 г ртути тиоцианата Р растворяют в этаноле безводном Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Срок хранения 7 сут.

Ртути(II) хлорид. HgCl₂. (M_r 271,5). [7487-94-7]. Хлорид ртути(II).

Содержит не менее 99,5% и не более 100,5% HgCl₂ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или кристаллы бесцветные или

белого или почти белого цвета или тяжелая кристаллическая масса.

Растворим в воде и глицерине, легко растворим в 96% этаноле.

Ртуть(II) хлорида раствор.

Раствор 54 г/л.

Рутений красный. $[(\text{NH}_3)_5\text{RuORu}(\text{NH}_3)_4\text{ORu}(\text{NH}_3)_5]\text{Cl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. (M_r 858). [11103-72-3].

Порошок коричневатого-красного цвета.

Растворим в воде.

Рутения красного раствор.

Раствор 0,8 г/л в растворе свинца(II) ацетата Р.

Рутин. [250249-75-3].

См. Рутозида тригидрат Р.

Рутозида тригидрат. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. (M_r 665). [250249-75-3]. Рутин тригидрат.

2-(3,4-Дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил-6-*O*-(6-Дезокси- α -L-маннопиранозил)- β -D-глюкопиранозид тригидрат.

Кристаллический порошок желтого цвета, темнеет на свету. Очень мало растворим в воде, растворим примерно в 400 частях кипящей воды, мало растворим в 96% этаноле, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов и аммиака.

Температура плавления около 210 °С с разложением.

Раствор рутозида в 96% этаноле Р имеет два максимума поглощения (2.1.2.24) при длинах волн 259 нм и 362 нм.

Хранят в защищенном от света месте.

Сабинен. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$. (M_r 136,2). [3387-41-5]. Туй-4(10)-ен.

4-Метилен-1 изопропилбицикло[3.1.0]гексан.

Бесцветная маслянистая жидкость.

Сабинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло цветков померанца, используя сабинен в качестве испытуемого раствора.

Содержание сабинена, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Салициловая кислота. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$. (M_r 138,1). [69-72-7]. 2-Гидроксибензолкарбоновая кислота.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, белые или бесцветные игольчатые кристаллы.

Мало растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле, умеренно растворима в метиленхлориде.

Салициловый альдегид. $C_7H_6O_2$. (M_r 122,1). [90-02-8]. 2-Гидроксibenзальдегид.

Прозрачная бесцветная маслянистая жидкость.

d_{20}^{20} около 1,167.

n_D^{20} около 1,574.

Температура кипения около 196 °С.

Температура плавления около -7 °С.

Салицилового альдегида азин. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. (M_r 240,3). [959-36-4]. 2,2'-Азино-диметилдифенол.

0,30 г гидразина сульфата Р растворяют в 5 мл воды Р, прибавляют 1 мл уксусной кислоты ледяной Р и 2 мл свежеприготовленного 20% (об/об) раствора салицилового альдегида Р в 2-пропаноле Р. Перемешивают, выдерживают до образования желтого осадка, затем встряхивают с двумя порциями метиленхлорида Р по 15 мл. Объединенные органические извлечения, высушенные над натрия сульфатом безводным Р, декантируют или фильтруют и выпаривают досуха. Осадок перекристаллизовывают при охлаждении из смеси растворителей метанол Р - толуол Р (40:60). Кристаллы сушат в вакууме.

Температура плавления около 213 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Повидон в испытании на гидразин; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Сантонин. $C_{15}H_{15}O_3$. (M_r 246,3). (-)- α -Сантонин .
3,5 α ,9-Триметил-3 α ,5,5 α ,9 β тетрагидро-3Н,4Н-нафто[1,2]-фуран-2,8-дион .

Бесцветные блестящие кристаллы, желтеющие под действием света. Очень мало растворим в воде, легко растворим в горячем 96% спирте, умеренно растворим в этаноле.

Температура плавления от 174 °С до 176 °С.

$[\alpha]_D^{18}$ - 173 в этаноле.

Хроматография. Определение проводят в соответствии с указаниями в испытании

Идентификация С в частной фармакопейной статье Цветки арники; на хроматограмме полученной с 10 мкл раствора должно обнаруживаться темное пятно с R_f около 0,5. Хроматограмму опрыскивают раствором анисового альдегида Р, нагревают при температуре 105 °С в течение 5 - 10 мин. На хроматограмме при дневном свете наблюдается пятно первоначально желтого цвета, которое затем быстро становится фиолетово-красного цвета.

Сахароза. $C_{12}H_{22}O_{11}$. (M_r 342,3). [57-50-1].

Представляет собой β -D-Фруктофуранозил α -D-глюкопиранозид.

Субстанция не содержит добавок.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, или кристаллы блестящие, бесцветные или белого или почти белого цвета.

Очень легко растворима в воде, мало растворима в этаноле 96%, практически не растворима в этаноле безводном.

Свинца(II) ацетат. $C_4H_6O_4Pb \cdot 3H_2O$. (M_r 379,3). [6080-56-4]. Диацетата свинца тригидрат.

Бесцветные кристаллы, выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Свинцово-ацетатная бумага.

Фильтровальную бумагу, плотность которой 80 г/м^2 , погружают в смесь уксусная кислота разбавленная Р - раствор свинца(II) ацетата Р (1:10), затем ее вынимают, сушат и нарезают на полоски размером 15 мм x 40 мм.

Свинцово-ацетатная вата.

Гигроскопическую вату погружают в смесь растворителей уксусная кислота разбавленная Р - раствор свинца(II) ацетата Р (1:10). Не отжимая ваты, удаляют избыток жидкости, затем помещают ее на несколько слоев фильтровальной бумаги и сушат на воздухе.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Свинца(II) ацетата раствор.

Раствор 95 г/л в воде, свободной от углерода диоксида, Р.

Свинца(II) ацетата основного раствор. [1335-32-6]. Свинцовый уксус.

Содержит от 16,7% (м/м) и до 17,4% (м/м) Pb (A_r 207,2) в виде соединения, соответствующего примерно формуле $C_8H_{14}O_{10}Pb_3$.

40,0 г свинца(II) ацетата Р растворяют в 90 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р. рН раствора доводят раствором натрия гидроксида концентрированным Р до значения 7,5, центрифугируют и используют прозрачный бесцветный надосадочный раствор.

При хранении в хорошо закрытом контейнере раствор должен быть прозрачным.

Свинца диоксид. PbO_2 . (M_r 239,2). [1309-60-0]. Диоксид свинца.

Порошок темно-коричневого цвета, выделяющий кислород при нагревании.

Практически не растворим в воде, растворим в хлороводородной кислоте с выделением хлора, азотной кислоте разбавленной в присутствии пероксида водорода, щавелевой кислоты или других восстанавливающих реагентов, горячих концентрированных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Свинца(II) нитрат. $Pb(NO_3)_2$. (M_r 331,2). [10099-74-8]. Динитрат свинца.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде.

Свинца(II) нитрата раствор.

Раствор 33 г/л.

Селен. Se. (Ar 79,0). [7782-49-2].

Порошок или гранулы от коричневатого-красного до черного цвета. Практически не растворим в воде и 96% этаноле, растворим в азотной кислоте.

Температура плавления около 220 °С.

Селенистая кислота. H₂SeO₃. (Mr 129,0). [7783-00-8].

Кристаллы, расплывающиеся на воздухе, Легко растворима в воде.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Сера. S. (Ar 32,07). [7704-34-9].

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% S.

Желтый порошок.

Практически нерастворима в воде, растворима в дисульфиде углерода, малорастворима в растительных маслах.

Температура плавления около 120 °С.

Размер большинства частиц не превышает 20 мкм, размер частиц не должен превышать 40 мкм.

Серебра диэтилдитиокарбамат. C₅H₁₀AgNS₂. (Mr 256,1). [1470-61-7].

Порошок от бледно-желтого до серовато-желтого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в пиридине.

Готовят следующим образом. 1,7 г серебра нитрата Р растворяют в 100 мл воды Р. Отдельно растворяют 2,3 г натрия диэтилдитиокарбамата Р в 100 мл воды Р. Оба раствора охлаждают до температуры 10 °С, затем их смешивают и при перемешивании собирают осадок желтого цвета на стеклянном фильтре (2.1.2), промывают 200 мл холодной воды Р и сушат в вакууме в течение 2 - 3 ч.

Серебра диэтилдитиокарбамат не должен изменять окраску или иметь сильный запах.

Серебра нитрат. AgNO₃. (Mr 169,9). [7761-88-8]. Нитрат серебра(I).

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% AgNO₃.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или прозрачные бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Серебра нитрата аммиачный раствор.

2,5 г серебра нитрата Р растворяют в 80 мл воды Р, по каплям прибавляют раствор аммиака разбавленный Р1 до растворения осадка и доводят объем раствора водой Р до 100 мл. Готовят непосредственно перед использованием,

Серебра нитрата раствор Р1.

Раствор 42,5 г/л.

Хранят в защищенном от света месте.

Серебра нитрата раствор Р2.

Раствор 17 г/л.

Хранят в защищенном от света месте.

Серебра нитрата раствор в пиридине.

Раствор 85 г/л в пиридине Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Серебра нитрата реактив.

Готовят непосредственно перед использованием.

К смеси 3 мл раствора аммиака концентрированного Р и 40 мл 1 М раствора натрия гидроксида прибавляют по каплям при перемешивании 8 мл раствора 200 г/л серебра нитрата Р и доводят объем раствора водой Р до 200 мл.

Серебра оксид. Ag_2O . (M_r 231,7). [20667-12-3]. Оксид серебра(I).

Порошок коричневатого-черного цвета. Практически не растворим в воде и 96% этаноле, легко растворим в разбавленной азотной кислоте и растворах аммиака.

Хранят в защищенном от света месте.

Серебряно-марганцевая бумага.

Полоски медленно фильтрующей бумаги погружают в раствор, содержащий 8,5 г/л марганца сульфата Р и 8,5 г/л серебра нитрата Р. Выдерживают в течение нескольких минут, сушат над фосфора(V) оксидом Р, защищая от воздействия паров кислот и щелочей.

Серин. $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_3$. (M_r 105,1). [56-45-1]. (2S)-2-Амино-3-гидроксипропановая кислота.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Представляет собой продукт ферментации или белковый гидролизат.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Серная кислота. H_2SO_4 . (M_r 98,1). [7664-93-9].

Содержит от 95,0% (м/м) и до 97,0% (м/м) H_2SO_4 .

Бесцветная едкая маслянистой консистенции очень гигроскопическая жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом с интенсивным выделением тепла.

d_{20}^{20} от 1,834 до 1,837.

Раствор 10 г/л является сильной кислотой и дает реакцию на сульфаты (2.1.3.1).

Прозрачность (2.1.2.1). Серная кислота должна быть прозрачной.

Цветность (2.1.2.2, метод II). Серная кислота должна быть бесцветной.

Окисляющиеся вещества. Осторожно при охлаждении к 40 мл воды Р прибавляют 20 г серной кислоты, затем 0,5 мл 0,002 М раствора калия перманганата; фиолетовая окраска должна сохраняться не менее 5 мин.

Хлориды. Не более 0,5 ppm.

Осторожно при охлаждении 10 г серной кислоты прибавляют к 10 мл воды Р, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл. Прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата Р2 и выдерживают в течение 2 мин в защищенном от света месте. Полученный раствор должен выдерживать испытание на хлориды. Раствор сравнения готовят с использованием 1 мл стандартного раствора хлорида (5 ppm Cl⁻) Р, 19 мл воды Р и 0,5 мл раствора серебра нитрата Р2.

Нитраты. Не более 0,5 ppm.

Осторожно при охлаждении 50 г или 27,2 мл серной кислоты прибавляют к 15 мл воды Р, затем прибавляют 0,2 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л бруцина Р в уксусной кислоте ледяной Р. Через 5 мин окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски стандартного раствора, приготовленного аналогично испытываемому с использованием 12,5 мл воды Р, 50 г серной кислоты, свободной от азота, Р, 2,5 мл стандартного раствора нитрата (10ppm NO_3^-) Р и 0,2 мл раствора 50 г/л бруцина Р в уксусной кислоте ледяной Р.

Аммоний. Не более 2 ppm.

Осторожно при охлаждении 2,5 г серной кислоты прибавляют к воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл, охлаждают и по каплям прибавляют 10 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида Р и 1 мл щелочного раствора калия тетраiodомеркурата Р; окраска раствора должна быть не интенсивнее окраски стандартного раствора, приготовленного с использованием 5 мл стандартного раствора аммония (1 ppm NO_4^+) Р, 15 мл воды Р, 10 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида Р и 1 мл щелочного раствора калия тетраiodомеркурата Р.

Мышьяк (2.1.4.2, метод А). Не более 0,02 ppm.

Осторожно при охлаждении к 50 г серной кислоты прибавляют 3 мл азотной кислоты Р, осторожно выпаривают до объема 10 мл, охлаждают, к полученному остатку прибавляют 20 мл воды Р и выпаривают до объема 5 мл. Раствор должен выдерживать испытание на мышьяк. Раствор сравнения готовят с использованием 1,0 мл стандартного раствора мышьяка (1 ppm As⁺) Р.

Железо (2.1.4.9). Не более 1 ppm.

Зольный остаток, полученный при определении остатка после прокаливании, растворяют при слабом нагревании в 1 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 50,0 мл. 5 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 10 мл. Раствор должен выдерживать испытание на железо.

Тяжелые металлы (2.1.4.8, метод А). Не более 2 ppm.

10 мл раствора, приготовленного для испытания на железо, доводят водой Р до объема 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят с использованием стандартного раствора свинца (2 ppm Pb²⁺) Р.

Остаток после прокаливания. Не более $10^{-3}\%$. Определение проводят из 100 г серной кислоты путем осторожного выпаривания в небольшом тигле над открытым пламенем и нагревания остатка до красного каления.

Количественное определение. В колбу с притертой стеклянной пробкой помещают 30 мл воды Р, точно взвешивают, прибавляют 0,8 мл серной кислоты, охлаждают и снова взвешивают. Титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового красного Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49,04 мг H_2SO_4 .

Хранят в контейнере с притертой стеклянной пробкой, изготовленном из стекла или другого инертного материала.

Серной кислоты 5 М раствор.

28 мл серной кислоты Р разбавляют водой Р до 100 мл.

Серной кислоты 2,5 М раствор спиртовой.

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 14 мл серной кислоты Р прибавляют к 60 мл этанола безводного Р, охлаждают и доводят объем раствора этанолом безводным Р до 100 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

Серной кислоты 0,25 М раствор спиртовой.

10 мл 2,5 М спиртового раствора серной кислоты Р доводят этанолом безводным Р до объема 100 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

Серной кислоты раствор спиртовой.

Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 20 мл серной кислоты Р прибавляют к 60 мл 96% этанола Р, охлаждают и доводят объем раствора 96% этанолом Р до 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

Серная кислота разбавленная.

Содержит 98 г/л H_2SO_4 .

5,5 мл серной кислоты Р прибавляют к 60 мл воды Р, охлаждают и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Количественное определение. В колбу с притертой стеклянной пробкой помещают 30 мл воды Р, прибавляют 10,0 мл серной кислоты разбавленной и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового красного Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 49,04 мг H_2SO_4 .

Серной кислоты - формальдегида реактив.

Смесь 2 мл раствора формальдегида Р и 100 мл серной кислоты Р.

Серная кислота, свободная от азота.

Должна выдерживать требования для серной кислоты Р и следующее дополнительное испытание.

Нитраты. К 5 мл воды Р осторожно прибавляют 45 мл серной кислоты, охлаждают до температуры 40 °С и прибавляют 8 мг дифенилбензидина Р; полученный раствор должен быть бесцветным или слегка бледно-голубого цвета.

Серная кислота, свободная от азота, Р1.

Должна выдерживать требования для серной кислоты, свободной от азота, Р. Содержание от 95,0% (м/м) до 95,5% (м/м).

Серная кислота, свободная от тяжелых металлов.

Должна выдерживать требования для серной кислоты Р с содержанием тяжелых металлов, не превышающим нижеприведенные пределы.

As: 0,005 ppm.

Cd: 0,002 ppm.

Cu: 0,001 ppm.

Fe: 0,05 ppm.

Hg: 0,005 ppm.

Ni: 0,002 ppm.

Pb: 0,001 ppm.

Zn: 0,005 ppm.

Серная кислота Р1. H_2SO_4 . (M_r 98,1). [7664-93-9].

Содержит 75% (об/об) H_2SO_4 .

Сероводород. H_2S . (M_r 34,08). [7783-06-4].

Газ. Мало растворим в воде.

Сероводород Р1. H_2S . (M_r 34,08). [7783-06-4]. Содержит не менее 99,7% (об/об) H_2S .

Серы диоксид. SO_2 . (M_r 64,1). [7446-09-5]. Сернистый ангидрид.

Бесцветный газ. При сжатии превращается в бесцветную жидкость.

Серы диоксид Р1. SO_2 . (M_r 64,1). [7446-09-5]

Содержит не менее 99,9% (об/об) SO_2 .

Силикагель, алкилсвязанный для использования подвижных фаз с высоким содержанием воды, для хроматографии.

Тонкоизмельченный силикагель с присоединенными алкильными группами, пригодный для использования подвижных фаз с высоким содержанием воды.

Силикагель, алкилсвязанный для использования подвижных фаз с высоким содержанием воды, эндкепированный для хроматографии.

Тонкоизмельченный силикагель с присоединенными алкильными группами, пригодный для

использования подвижных фаз с высоким содержанием воды. Для минимизации взаимодействия с основными соединениями осторожно защищают большинство оставшихся силанольных групп.

Силикагель G. [112926-00-8].

Содержит около 13% кальция сульфата гемигидрата. Размер частиц составляет около 15 мкм.

Кальция сульфат. 0,25 г помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавляют 3 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и 100 мл воды Р, энергично взбалтывают в течение 30 мин, фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.1.2) и промывают остаток. Фильтрат и промывные воды объединяют и проводят определение содержания кальция методом комплексометрии (2.1.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 14,51 мг $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$.

pH (2.1.2.3). 1 г встряхивают в течение 5 мин с 10 мл воды, свободной от диоксида углерода, R. pH суспензии около 7.

Измеряют pH суспензии, полученной взбалтыванием 1 г с 10 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р в течение 5 мин.

Силикагель GF₂₅₄. [112926-00-8].

Содержит около 13% кальция сульфата гемигидрата и около 1,5% флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.

Размер частиц составляет около 15 мкм.

Кальция сульфат. Определение проводят методом, указанным для силикагеля GP.

pH (2.1.2.3). Должен выдерживать требования для силикагеля GP.

Флуоресценция. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄P. На хроматографическую пластинку наносят в десять точек последовательно возрастающие объемы от 1 мкл до 10 мкл раствора 1 г/л бензойной кислоты Р в смеси растворителей муравьиная кислота безводная Р - 2-пропанол Р (10:90). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителей пройдет около 10 см, пластинку сушат и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На верхней трети хроматограммы на флуоресцирующем фоне должны обнаруживаться темные пятна бензойной кислоты, начиная от 2 мкг и более.

Силикагель H. [112926-00-8].

Размер частиц составляет около 15 мкм.

pH (2.1.2.3). Должен выдерживать требования для силикагеля GP.

Силикагель H силанизированный.

Приготовление тонкого слоя. См. силикагель HF₂₅₄ силанизированный Р.

Хроматографическая разделяющая способность. Должен выдерживать испытание для силикагеля HF₂₅₄ силанизированного Р.

Силикагель HF₂₅₄.

Содержит около 1,5% флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм. Размер частиц составляет около 15 мкм.

pH (2.1.2.3). Должен выдерживать требование для силикагеля GP.

Флуоресценция. Должен выдерживать требование для силикагеля GF₂₅₄P.

Силикагель HF₂₅₄ силанизированный.

Содержит около 1,5% флуоресцентного индикатора, имеющего оптимальную интенсивность поглощения при длине волны 254 нм.

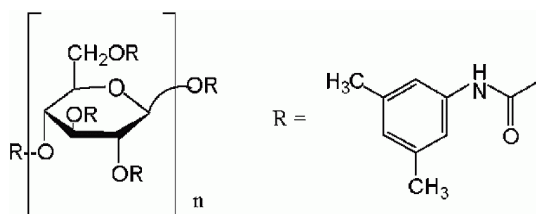
Приготовление тонкого слоя. 30 г энергично встряхивают с 60 мл смеси растворителей метанол P - вода P (1:2) в течение 2 мин. Тщательно очищенные пластинки покрывают слоем толщиной 0,25 мм, используя устройство для нанесения. Пластинки с покрытием сушат на воздухе, затем нагревают при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 30 мин.

Хроматографическая разделяющая способность. В коническую колбу вместимостью 250 мл помещают по 0,1 г метилаурата P, метилмирилата P, метилпальмитата P и метилстеарата P, прибавляют 40 мл раствора калия гидроксида спиртового P и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, переносят раствор в делительную воронку с помощью 100 мл воды P, подкисляют (pH от 2 до 3) хлороводородной кислотой разбавленной P и встряхивают с тремя порциями хлороформа P по 10 мл. Объединенные хлороформные извлечения сушат над натрия сульфатом безводным P, фильтруют и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток растворяют в 50 мл хлороформа P. Проводят определение методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель HF₂₅₄ силанизированный.

На хроматографической пластинке в три точки наносят по 10 мкл хлороформного раствора и хроматографируют в системе растворителей уксусная кислота ледяная P - вода P - диоксан P (10:25:65). Когда фронт растворителей пройдет 14 см, пластинку сушат при температуре 120 °C в течение 30 мин, охлаждают, опрыскивают раствором 35 г/л фосфорномолибденовой кислоты P в 2-пропаноле P и нагревают при температуре 150 °C до появления пятен. Пластинку обрабатывают парами аммиака до получения белого фона. На хроматограммах должны обнаруживаться четыре четко разделенных хорошо выраженных пятна.

Силикагель ОС для хиральных разделений.

Силикагель для хроматографии очень тонко измельченный с размером частиц 5 мкм, покрытый следующим производным:



Силикагель аминопропилметилсилильный для хроматографии.

Силикагель с мелким размером частиц, с поверхностью, химически модифицированной аминопропилметилсилильными группами.

Силикагель аминопропилсилильный для хроматографии.

Силикагель с мелким размером частиц, с поверхностью, химически модифицированной

аминопропилсилильными группами.

Силикагель безводный. [112926-00-8].

Аморфная кремниевая кислота, частично обезвоженная и полимеризованная, поглощающая при температуре 20 °С около 30% воды относительно своей массы. Практически не растворим в воде, частично растворим в растворах натрия гидроксида. Содержит подходящий индикатор для определения влажности; на этикетке указывают изменение окраски при переходе гидратированной формы в безводную.

Силикагель бутилсилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью химически модифицированной бутилсилильными группами.

Кремния диоксид сфероидальный: 30 нм.

Объем пор: 0,6 см³/г.

Удельная площадь поверхности: 80 м²/г.

Силикагель гексилсилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной гексилсилильными группами.

Силикагель гидрофильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный поверхность которого модифицирована с целью придания гидрофильных свойств.

Силикагель диметилоктадецилсилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной диметилоктадецилсилильными группами.

Удельная площадь поверхности: 300 м²/г.

Силикагель диольный для хроматографии.

Сферические частицы кремния диоксида с привитыми дигидроксипропильными группами. Размер пор 10 нм.

Силикагель для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный.

Силикагель для хроматографии, сильный анионит.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной группами четвертичного аммония.

pH применения от 2 до 8.

Силикагель для хроматографии, катионообменный сильнокислотный.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной группами сульфоновой кислоты.

Силикагель модифицированный амилазой для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной амилазой.

Силикагель нитрильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами.

Силикагель нитрильный для хроматографии P1.

Силикагель очень тонко измельченный, состоящий из пористых сферических частиц, с химически связанными нитрильными группами.

Силикагель нитрильный для хроматографии P2.

Силикагель сверхчистый с поверхностью, химически модифицированной цианопропилсилильными группами. Содержит менее 20 ppm металлов.

Силикагель октадеканоиламинопропилсилильный для хроматографии.

Силикагель тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной аминопропилсилильными группами, которые ацилированы октадеканоилгруппами.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии P1.

Силикагель сверхчистый, очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами.

Содержание металлов должно быть менее 20 ppm.

Силикагель октадецилсилильный для хроматографии P2.

Силикагель сверхчистый, очень тонко измельченный с размером пор 15 нм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами (содержание углерода 20%), предназначенный для анализа полициклических ароматических углеводородов.

Силикагель октадецилсилильный, дезактивированный по отношению к основаниям для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный; перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков для минимизации взаимодействия с основными компонентами.

Силикагель октадецилсилильный, дезактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный и размером пор около 10 нм, содержит около 16% углерода. Перед введением октадецилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков. Для

дальнейшей минимизации какого-либо взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп.

Силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами. Для минимизации взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп.

Силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии P1.

Силикагель сверхчистый, очень тонко измельченный с размером пор 10 нм и поверхностью, химически модифицированной октадецилсилильными группами (содержание углерода 19%). Для минимизации взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства оставшихся силанольных групп.

Содержание металлов должно быть менее 20 ppm.

Силикагель октилсилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами.

Силикагель октилсилильный для хроматографии P1.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной октилсилильными и метильными группами (дважды связанная фаза).

Силикагель октилсилильный для хроматографии P2.

Силикагель сверхчистый, очень тонко измельченный с размером пор 10 нм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами (содержит 19% углерода), Содержание металлов должно быть менее 20 ppm.

Силикагель октилсилильный, дезактивированный по отношению к основаниям для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный; перед введением октилсилильных групп его предварительно обрабатывают путем тщательного промывания и гидролиза большинства поверхностных силоксановых мостиков для минимизации взаимодействия с основными компонентами.

Силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц от 3 мкм до 10 мкм и поверхностью, химически модифицированной октилсилильными группами. Для минимизации взаимодействия с основными соединениями тщательно эндкепируют для устранения большинства силанольных групп.

Силикагель триметилсилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной триметилсилильными группами.

Силикагель фенилсилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный и поверхностью, химически модифицированной

фенильными группами.

Силикагель фенилсилильный для хроматографии Р1.

Силикагель тонко измельченный с размером частиц 5 мкм и поверхностью, химически модифицированной фенильными группами.

Кремния диоксид сфероидальный: 8 нм.

Удельная площадь поверхности: 180 м²/г.

Содержание углерода: 5,5%.

Силикагель цианосилильный для хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с поверхностью, химически модифицированной цианосилильными группами.

Силикагель для эксклюзионной хроматографии.

Силикагель очень тонко измельченный с размером частиц 10 мкм и очень гидрофильной поверхностью. Средний диаметр пор около 30 нм. Он совместим с водными растворами с рН от 2 до 8 и органическими растворителями. Пригоден для разделения протеинов с молекулярными массами от 1·10³ до 3 10⁵.

Синенсетин. С₂₀Н₂₀О₇. (M_r 372,4). [2306-27-6]. 3',4',5,6,7-Пентаметоксифлавонон.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 177 °С.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Ультрафиолетовый спектр раствора синенсетина в метаноле Р должен иметь максимумы при 243 нм, 268 нм и 330 нм.

Количественное определение. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Чай яванский. Содержание синенсетина, рассчитанного методом нормализации, должно быть не менее 95%.

Сквалан. С₃₀Н₆₂. (M_r 422,8). [111-01-3]. 2,6,10,15,19,23-Гексаметилтетракозан.

Бесцветная маслянистая жидкость. Легко растворим в жирных маслах, мало растворим в ацетоне, 96% этаноле, уксусной кислоте ледяной и метаноле.

d_{20}^{20} от 0,811 до 0,813.

n_D^{20} от 1,451 до 1,453.

Смола слабокатионитная.

См. Слабая катионообменная смола Р.

Смола ионообменная сильнокислотная.

Смола в протонированной форме с группами сульфоновой кислоты, присоединенными к решетке, состоящей из полистирола, поперечно-сшитого 8% дивинилбензола. Выпускают в виде гранул сферической формы; при отсутствии других указаний размер частиц составляет от 0,3 мм

до 1,2 мм.

Емкость. От 4,5 ммоль/г до 5 ммоль/г при содержании воды от 50% до 60%.

Приготовление колонки. При отсутствии других указаний используют трубку с вплавленным внутрь диском из пористого стекла длиной 400 мм, внутренним диаметром 20 мм и высотой заполнения около 200 мм. Смолу предварительно смешивают с водой Р. Полученную взвесь вводят в трубку, не допуская образования пузырьков воздуха между частицами. Во время работы жидкость не должна опускаться ниже поверхности смолы. Если смола в протонированной форме, промывают водой Р до тех пор, пока для нейтрализации 50 мл потребуется не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового оранжевого Р. Если смола в натриевой форме или нуждается в регенерации, через колонку медленно пропускают около 100 мл смеси равных объемов хлороводородной кислоты Р1 и воды Р, а затем промывают водой Р, как описано выше.

Сополимер стирол-дивинилбензола.

Твердые пористые гранулы из поперечно-сшитого полимера. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размер гранул указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Сополимер этилвинилбензолдивинилбензола.

Твердые пористые гранулы сферической формы из поперечно-сшитого полимера. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размер гранул указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Сополимер этилвинилбензолдивинилбензола Р1.

Твердые пористые гранулы сферической формы из поперечно-сшитого полимера с номинальной удельной площадью поверхности от 500 м²/г до 600 м²/г и средним размером пор 7,5 нм. Существуют различные марки с разными размерами гранул. Размер гранул указывают после названия реактива в испытаниях, в которых он используется.

Сорбит. С₆Н₁₄О₆. (M_r 182,2). [50-70-4]. D-глюцит (D-сорбит).

Содержит не менее 97,0% и не более 102,0% С₆Н₁₄О₆ в пересчете на безводную субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Очень хорошо растворим в воде, практически нерастворим в 96% этаноле.

Обладает полиморфизмом.

См. [Сорбит](#).

Спирт. [64-17-5].

См. Этанол (96%) Р.

Спирт (X процентов, об/об).

См. Этанол (x% об/об) Р.

Спирт, свободный от альдегидов.

1200 мл 96% этанола Р смешивают с 5 мл раствора 400 г/л серебра нитрата Р и 10 мл

охлажденного раствора 500 г/л калия гидроксида R, встряхивают, отстаивают в течение нескольких дней и фильтруют.

Фильтрат перегоняют непосредственно перед использованием.

Стеариновая кислота. $C_{18}H_{36}O_2$. (M_r 284,5). [57-11-4]. Октадекановая кислота.

Порошок или хлопья белого или почти белого цвета. Маслянистая на ощупь, практически не растворима в воде, растворима в горячем 96% этаноле.

Температура плавления: около 70 °С.

Стеариновая кислота, используемая для количественного определения суммы жирных кислот в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Плоды пальмы сереноа, должна дополнительно соответствовать следующему требованию.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Плоды пальмы сереноа.

Содержание стеариновой кислоты, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98%.

Стрептомицина сульфат. $C_{42}H_{84}N_{14}O_{36}S_3$. (M_r 1457). [3810-74-0].
Бис[*N, N'*-бис(аминоинометил)-4-*O*-[5-дезоксидезокси-2-*O*[2-дезоксидезокси-2(метиламино)-
-(*L*-глюкопиранозил)-3-*C*-формил- α -*L*-ликсофуранозил]-*D*-стрептамина] трисульфат.

Антибиотик продуцируется определенными штаммами *Streptomyces griseus* или производится любыми другими способами. Могут быть добавлены стабилизаторы.

Антимикробная активность должна быть не менее 720 МЕ/мг в пересчете на сухую субстанцию.

Способы производства субстанции должны исключать или свести к минимуму содержание веществ, понижающих кровяное давление.

Способ производства продукта считается валидированным, если субстанция выдерживает следующее испытание:

Аномальная токсичность (2.1.6.3). Вводят каждой мыши раствор, содержащий 1 мг субстанции в 0,5 мл воды для инъекций Р.

Порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичный.

Очень легко растворим в воде, практически не растворим в этаноле.

Стронция карбонат. SrCO_3 . (M_r 147,6). [1633-05-2].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Содержит не менее 99,5% SrCO_3 .

Судан красный G. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_2$. (M_r 278,3). 1-[(2-Метоксифенил)азо]нафталин-2-ол.

Показатель Шульца N 149.

Цветной индекс (С. I.) N 12150.

Растворимый красный 1.

Порошок красновато-коричневого цвета. Практически не растворим в воде.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель G P. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 0,1 г/л в метиленхлориде Р и хроматографируют в том же растворителе. Длина пробега фронта растворителя около 10 см от линии старта. На полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Судан оранжевый. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. (M_r 248,3). [842-07-9].

Цветной индекс (С. I.) N 12055.

1-(Фенилазо)нафталин-2-ол. Судан I.

Порошок оранжево-красного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в метиленхлориде.

Температура плавления около 131 °С.

Судан III. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. (M_r 352,4).

Коричневый порошок с зеленым металлическим блеском.

Не растворим в воде, растворим в хлороформе, растворим в уксусной кислоте ледяной,

трудно растворим в этаноле, жирных и эфирных маслах.

Судан III раствор.

0,01 г судана III Р растворяют в 5 мл 96% этанола и прибавляют 5 мл глицерина Р.

Сульфаминовая кислота. $\text{H}_3\text{NO}_3\text{S}$. (M_r 97,1). [5329-14-6].

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Легко растворима в воде, умеренно растворима в ацетоне, 96% этаноле и метаноле.

Температура плавления около 205 °С с разложением.

Сульфаниламид. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. (M_r 172,2). [63-74-1]. 4-Аминобензолсульфонамид.

Порошок белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, ацетоне, разбавленных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов, умеренно растворим в 96% этаноле и петролейном эфире.

Температура плавления около 165 °С.

Сульфаниловая кислота. $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$. (M_r 173,2). [121-57-3]. 4-Аминобензолсульфоновая кислота.

Бесцветные кристаллы. Умеренно растворима в воде, практически не растворима в 96% этаноле.

Сульфановый синий. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_2$. (M_r 566,6). [129-17-9]. Дисульфид синий. Кислотный синий 1. Патентный синий VF. Синий VS. Натрия [[4-(диэтиламино)фенил](2,4-дисульфonatoфенил)метил]циклогекса-2,5-диен-1-илиден]диэтиламмоний.

Показатель Шульца N 769.

Цветной индекс (С. I.) N 42045.

Порошок фиолетового цвета. Растворим в воде. Разведенные растворы имеют синюю окраску, которая переходит в желтую при прибавлении хлороводородной кислоты концентрированной.

Сульфатиазол. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. (M_r 255,3). [72-14-0]. 4-Амино-М-(тиазол-2-ил)бензолсульфонамид.

Порошок или кристаллы белого или желтовато-белого цвета. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне, мало растворим в 96% этаноле. Растворяется в разбавленных минеральных кислотах, растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Температура плавления около 200 °С.

Сульфомолибденовый реактив Р2.

Около 50 мг аммония молибдата Р растворяют в 10 мл серной кислоты Р.

Сульфомолибденовый реактив Р3.

2,5 г аммония молибдата Р растворяют при нагревании в 20 мл воды Р. 28 мл серной кислоты Р доводят водой Р до объема 50 мл, затем охлаждают. Оба раствора смешивают и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Сульфосалициловая кислота. $C_7H_6O_6S \cdot 2H_2O$. (M_r 254,2). [5965-83-3]. 2-Гидрокси-5-сульфобензойная кислота.

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Очень легко растворима в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 109 °С.

Сурьмы-калия тартрат. $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$. (M_r 668). [28300-74-5]. Дикалия ди[тартрато(4-)O¹, O², O³, O⁴]бис[антимоната(III)]тригидрат.

Гранулированный порошок белого или почти белого цвета или прозрачные бесцветные кристаллы. Растворим в воде и глицерине, легко растворим в кипящей воде, практически не растворим в 96% этаноле. Водный раствор имеет слабокислую реакцию.

Сурьмы(III) хлорид. $SbCl_3$. (M_r 228,1). [10025-91-9]. Трихлорид сурьмы.

Бесцветные кристаллы или прозрачная кристаллическая масса. Гигроскопичен, легко растворим в этаноле, гидролизуетея водой.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере, защищают от влаги.

Сурьмы(III) хлорида раствор.

30 г сурьмы(III) хлорида Р быстро промывают двумя порциями хлороформа, свободного от этанола, Р по 15 мл; отбрасывают промывные растворы и тотчас промытые кристаллы растворяют при слабом нагревании в 100 мл хлороформа, свободного от этанола, Р. Хранят раствор над несколькими граммами натрия сульфата безводного Р.

Сурьмы хлорида раствор Р1.

Раствор А, 110 г сурьмы хлорида Р растворяют в 400 мл этиленхлорида Р, прибавляют 2 г алюминия оксида безводного Р, перемешивают и фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.1.2). Доводят объем фильтрата этиленхлоридом Р до 500,0 мл и перемешивают. Оптическая плотность (2.1.2.24) полученного раствора, измеренная при длине волны 500 нм в кювете с толщиной слоя 2 см, не должна превышать 0,07.

Раствор В. В вытяжном шкафу смешивают 100 мл свежеперегнанного ацетилхлорида Р и 400 мл этиленхлорида Р.

Смешивают 90 мл раствора А и 10 мл раствора В.

Хранят во флаконах оранжевого стекла с притертой пробкой.

Срок хранения 7 сут. Реактив не годен при появлении окрашивания.

Суспензия эритроцитов кролика.

1,6% (об/об) суспензию эритроцитов кролика готовят следующим образом: удаляют фибрин из 15 мл свежееотобранной крови кролика, встряхивая со стеклянными шариками, затем центрифугируют с ускорением 2000 g в течение 10 мин и промывают эритроциты тремя порциями раствора 9 г/л натрия хлорида Р по 30 мл. 1,6 мл суспензии эритроцитов доводят смесью растворителей фосфатный буферный раствор с рН 7,2 Р - раствор 9 г/л натрия хлорида Р (1:9) до объема 100 мл.

Тагатоza. $C_6H_{12}O_6$. (M_r 180,16). [87-81-0]. D-ликсо-Гексулоза.

Порошок белого или почти белого цвета.

$[\alpha]_D^{20}$ - 2,3. Определение проводят, используя раствор 21,9 г/л.

Температура плавления от 134 °C до 135 °C.

Таллия сульфат. Tl_2SO_4 . (M_r 504,8). [7446-18-6]. Диталлия сульфат.

Ромбовидные призмы белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Тальк. $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$. (M_r 379,3). [14807-96-6].

Порошок природного гидратированного магния силиката, может иметь разнообразный состав связанных минералов, среди которых преобладают хлориты (гидратированные алюминия и магния силикаты), магнезиты (магния карбонат), кальциты (кальция карбонат) и доломиты (кальция и магния карбонаты).

Легкий однородный порошок белого или почти белого цвета, жирный на ощупь (неабразивный).

Практически нерастворим в воде, 96% этаноле, разбавленных растворах кислот и гидроксидах щелочных металлов.

Таниновая кислота. [1401-55-4]. Дубильная кислота.

Блестящие чешуйки или аморфный порошок от желтоватого до светло-коричневого цвета. Очень легко растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле, растворима в ацетоне.

Хранят в защищенном от света месте.

Теofilлин. $C_7H_8N_4O_2$. (M_r 180,2). [58-55-9]. 1,3-Диметил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_7H_8N_4O_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Малорастворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле, растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов, в аммиаке и в минеральных кислотах.

α -Терпинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [99-86-5]. 1-Изопропил-4-метилциклогекса-1,3-диен.

Прозрачная почти бесцветная жидкость.

d_4^{20} около 0,837.

n_D^{20} от 1,478.

Температура кипения около 174 °C.

α -Терпинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии

(2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло чайного дерева.

Содержание α -Терпинена, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 90%.

γ -Терпинен. $C_{10}H_{16}$. (M_r 136,2). [99-85-4]. 1-Изопропил-4-метилцикло-гекса-1,4-диен.

Маслянистая жидкость.

γ -Терпинен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной.

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание γ -Терпинена, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 93,0%.

Терпинен-4-ол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,2). [562-74-3].

4-Метил-1-(1-метилэтил)циклогекс-3-ен-1-ол. n-Мент-1-ен-4-ол.

Бесцветная маслянистая жидкость.

Терпинен-4-ол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло лавандовое.

Испытуемый раствор. Испытуемое вещество.

Содержание терпинен-4-ола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 90,0%.

α -Терпинеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,2). [98-55-5]. (RS)-2-(4-Метилциклогекс-3-енил)-2-пропанол.

Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,935.

n_D^{20} около 1,483.

$[\alpha]_D^{20}$ около 92,5.

Температура плавления около 35 °С.

Может содержать от 1% до 3% β -терпинеола.

α -Терпинеол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло анисовое.

Испытуемый раствор. 100 г/л в гексане Р.

Содержание α -Терпинеола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 97,0%.

Тестостерон. $C_{19}H_{28}O_2$. (M_r 288,4). [58-22-0]. 17 β -Гидроксиандрост-4-ен-3-он.

Содержит не менее 97,0% и не более 103,0% $C_{19}H_{28}O_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные или желтовато-белые кристаллы.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте и в метилхлориде, практически нерастворим в жирных маслах.

Температура плавления около 155 °С.

Тестостерона пропанат. $C_{22}H_{32}O_3$. (M_r 344,5). [57-85-2]. 3-Оксоандрост-4-ен-17 β -илпропаноат.

Содержит не менее 97,5% и не более 102,0% $C_{22}H_{32}O_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый порошок или бесцветные кристаллы.

Практически нерастворим в воде, легко растворим в ацетоне и в 96% этаноле, растворим в жирных маслах.

Тетрабутиламмония гидроксид. $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$. (M_r 800). [147741-30-8]. Содержит не менее 98,0% $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$.

Кристаллы белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

Количественное определение. 1,000 г растворяют в 100 мл воды Р и тотчас титруют 0,1 М хлороводородной кислотой потенциметрически (2.1.2.19). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М хлороводородной кислоты соответствует 80,0 мг $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$.

Тетрабутиламмония гидроксида раствор (104 г/л).

Раствор, содержащий 104 г/л $C_{16}H_{37}NO$ (M_r 259,5), приготовленный разведением реактива соответствующей степени чистоты.

Тетрабутиламмония гидроксида раствор (400 г/л).

Раствор, содержащий 400 г/л $C_{16}H_{37}NO$ (M_r 259,5) соответствующей степени чистоты.

Тетрабутиламмония гидросульфат. $C_{16}H_{37}NO_4S$. (M_r 339,5). [32503-27-8].

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и метаноле.

Температура плавления: от 169 °С до 173 °С.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Не более 0,05.

Измеряют оптическую плотность раствора 50 г/л в области длин волн от 240 нм до 300 нм.

Тетрабутиламмония дигидрофосфат. $C_{16}H_{38}NO_4P$. (M_r 339,5). [5574-97-0].

Порошок белого или почти белого цвета, гигроскопичен.

pH (2.1.2.3). Около 7,5. Измеряют pH раствора 170 г/л.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Около 0,10.

Измеряют оптическую плотность раствора 170 г/л при длине волны 210 нм.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Тетрабутиламмония йодид. $C_{16}H_{36}IN$. (M_r 369,4). [311-28-4].

Содержит не менее 98,0% $C_{16}H_{36}IN$.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета или слегка окрашены. Растворим в 96% этаноле.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,02%.

Количественное определение. 1,200 г растворяют в 30 мл воды Р, прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и 5 мл азотной кислоты разбавленной Р. Титруют избыток серебра нитрата 0,1 М раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железо(III) аммония сульфата Р2.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 36,94 мг $C_{16}H_{36}IN$.

Тетрагептиламмония бромид. $C_{28}H_{60}BrN$. (M_r 490,7). [4368-51-8].

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета или слегка окрашены.

Температура плавления от 89 °С до 91 °С.

Тетрагексиламмония гидросульфат. $C_{24}H_{53}NO_4S$. (M_r 451,8). [32503-34-7].

N,N,N-тригексилгексан-1-аминогидрогена сульфат.

Белые или почти белые кристаллы.

Температура плавления от 100 °С до 102 °С.

Тetraгидрофуран. C_4H_8O . (M_r 72,1). [109-99-9]. Тетраметилениоксид.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Смешивается с водой, 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,89.

Не перегоняют, если тетрагидрофуран не выдерживает испытание на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом Р помещают в цилиндр с притертой пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см, заполняют полностью тетрагидрофураном, затем перемешивают и выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно наблюдаться окрашивание.

Тetraгидрофуран, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее

дополнительное испытание.

Минимальное пропускание (2.1.2.24). Определение проводят, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

20% при длине волны 255 нм,

80% при длине волны 270 нм,

98% при длине волны 310 нм.

Тетрадекан. $C_{14}H_{30}$. (M_r 198,4). [629-59-4]. n-Тетрадекан.

Содержит не менее 99,5% (м/м) $C_{14}H_{30}$.

Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} около 0,76.

n_D^{20} около 1,429.

Температура кипения около 252 °С.

Температура плавления около -5 °С.

Тетрадециламмония бромид. $C_{40}H_{84}BrN$. (M_r 659). [14937-42-9]. Тетраakis(децил)аммония бромид.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета или слегка окрашены.

Температура плавления от 88 °С до 89 °С.

Тетразолиевый синий. $C_{40}H_{32}Cl_2N_8O_2$. (M_r 728). [1871-22-3]. 3,3'-(3,3'-Диметокси[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис[2,5-дифенил-2Н-тетразолий]дихлорид.

Кристаллы желтого цвета. Мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метаноле, практически не растворим в ацетоне.

Температура плавления около 245 °С с разложением.

Тетраметиламмония гидроксид. $C_4H_{13}NO \cdot 5H_2O$. (M_r 181,2). [10424-65-4]. Тетраметиламмония гидроксида пентагидрат.

Квалификация для ВЭЖХ.

Тетраметиламмония гидроксида раствор. [75-59-2].

Содержит не менее 10,0% (м/м) $C_4H_{13}NO$ (M_r 91,2).

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

Количественное определение. К 1,000 г прибавляют 50 мл воды Р и титруют 0,05 М раствором серной кислоты, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового красного Р.

1 мл 0,05 М раствора серной кислоты соответствует 9,12 мг $C_4H_{13}NO$.

Тетраметиламмония гидроксида раствор разбавленный.

10 мл раствора тетраметиламмония гидроксида Р доводят этанолом, свободным от альдегидов, Р до объема 100 мл. Готовят непосредственно перед использованием.

Тетраметиламмония гидросульфат. $C_4H_{13}NO_4S$. (M_r 171,2). [80526-82-5].

Гигроскопический порошок.

Температура плавления около 295 °С.

Тетраметиламмония хлорид. $C_4H_{12}ClN$ (M_r 109,6). [75-57-0].

Бесцветные кристаллы. Растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 300 °С с разложением.

Тетраметилдиаминодифенилметан. $C_{17}H_{22}N_2$. (M_r 254,4). [101-61-1]. 4,4'-Метилен-бис-(N,N-диметиланилин).

Кристаллы от белого до голубовато-белого цвета или листочки. Практически не растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле, растворим в минеральных кислотах.

Температура плавления около 90 °С.

Тетраметилдиаминодифенилметана реактив.

Раствор А. 2,5 г тетраметилдиаминодифенилметана Р растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной Р и прибавляют 50 мл воды Р.

Раствор В. 5 г калия йодида Р растворяют в 100 мл воды Р.

Раствор С. 0,30 г нингидрина Р растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной Р и прибавляют 90 мл воды Р.

Растворы А и В смешивают, к полученному раствору прибавляют 1,5 мл раствора С.

Тетраметилсилан. $C_{14}H_{12}Si$. (M_r 88,2). [75-76-3].

Прозрачная бесцветная жидкость. Очень мало растворим в воде, растворим в ацетоне и 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,64.

n_D^{20} около 1,358.

Температура кипения около 26 °С.

Тетраметилсилан, используемый в спектроскопии ядерного магнитного резонанса, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

В ЯМР спектре примерно 10% (об/об) раствора тетраметилсилана в дейтерированном хлороформе Р интенсивность любого постороннего сигнала, за исключением тех, которые соответствуют вращению боковых связей и хлороформу, не должна превышать интенсивности боковых линий C-13, расположенных на расстоянии 59,1 Гц по обе стороны основного сигнала тетраметилсилана.

Тетраметилэтилендиамин. $C_6H_{16}N_2$. (M_r 116,2). [110-18-9].

N,N,N',N'-Тетраметилэтилендиамин.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,78.

n_D^{20} около 1,418.

Температура кипения около 121 °С.

Тетрахлорэтан. $C_2H_2Cl_4$. (M_r 167,9). [79-34-5]. 1,1,2,2-Тетрахлорэтан.

Прозрачная бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,59.

n_D^{20} около 1,495.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 145 °С до 147 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Тетраэтиламмония гидроксида раствор. $C_8H_{21}NO$. (M_r 147,3). [77-98-5].

Раствор 200 г/л; бесцветная жидкость, является сильной щелочью.

d_{20}^{20} около 1,01.

n_D^{20} около 1,372.

Квалификация для ВЭЖХ.

Тетраэтиламмония гидросульфат. $C_8H_{21}NO_4S$. (M_r 227,3). [16873-13-5].

Гигроскопический порошок.

Температура плавления около 245 °С.

Тетраэтиленпентамин. $C_8H_{23}N_5$. (M_r 189,3). [112-57-2]. 3,6,9-Триазаундекан-1,11-диамин.

Бесцветная жидкость. Растворим в ацетоне.

n_D^{20} около 1,506.

Хранят в сухом и прохладном месте.

Тиамазол. $C_4H_6N_2S$. (M_r 114,2). [60-56-0]. Метимазол. 1-Метил-1Н-имидазол-2-тиол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле и метиленхлориде.

Температура плавления около 145 °С.

2-(2-Тиенил)уксусная кислота. $C_6H_6O_2S$. (M_r 142,1). [1918-77-0].

Порошок коричневого цвета. Температура плавления около 65 °С.

Тимин. $C_5H_6N_2O_2$. (M_r 126,1). [65-71-4]. 5-Метилпиримидин-2,4-(1H,3H)-дион.

Короткие игольчатые кристаллы или пластинки. Мало растворим в холодной воде, растворим в горячей воде, растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимол. $C_{10}H_{14}O$. (M_r 150,2). [89-83-8]. 5-Метил-2-(метилэтил)фенол.

Бесцветные кристаллы.

Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле, легко растворим в эфирных и жирных маслах, умеренно растворим в глицерине. Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной.

Испытуемый раствор. 0,1 г в 10 мл ацетона Р.

Содержание тимола, рассчитанное методом внутренней стандартизации, должно быть не менее 95,0%.

Тимоловый синий. $C_{27}H_{30}O_5S$. (M_r 466,6). [76-61-9]. Тимолсульфонфталеин. 4,4'-(3H-2,1-бензокса-тиол-3-или-ден)бис[2-изопропил-5-метилфенол]5,5-диоксид.

Кристаллический порошок от коричневатого-зеленого до зеленоватого-синего цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимолового синего раствор.

0,1 г тимолового синего Р растворяют в смеси 2,15 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% этаноле Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,1 мл раствора тимолового синего и 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида; появляется синее окрашивание, которое должно перейти в желтое при прибавлении не более 0,15 мл 0,02 М хлороводородной кислоты.

Изменение окраски. От красной до желтой в интервале рН 1,2 - 2,8. От оливково-зеленой до синей в интервале рН 8,0 - 9,6.

Тимолфталеин. $C_{28}H_{30}O_4$. (M_r 430,5). [125-20-2]. 3,3-Бис(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)-3H-изобензофуран-1-он.

Порошок от белого до желтовато-белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Тимолфталеина раствор.

Раствор 1 г/л в 96% этаноле Р.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,2 мл раствора тимолфталеина, раствор бесцветный; при прибавлении не более 0,05 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида должно появиться синее окрашивание раствора.

Изменение окраски. От бесцветной до синей в интервале pH 9,3 - 10,5.

Тиаоацетамид. C_2H_5NS . (M_r 75,1). [62-55-5].

Кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 113 °С.

Тиаоацетамида раствор.

Раствор 40 г/л.

Тиаоацетамида реактив.

К 0,2 мл раствора тиаоацетамида Р прибавляют 1 мл смеси 5 мл воды Р, 15 мл 1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 85% глицерина Р, нагревают на водяной бане в течение 20 с. Готовят непосредственно перед использованием.

Тиобарбитуровая кислота. $C_4H_4N_2O_2S$. (M_r 144,2). [504-17-6].

4,6-Дигидрокси-2-сульфанилпиримидин.

Тиогликолевая кислота. $C_2H_4O_2S$. (M_r 92,1). [68-11-1]. 2-Меркапто-уксусная кислота.

Бесцветная жидкость. Смешивается с водой, растворима в 96% этаноле.

Тиомерсал. $C_9H_9HgNaO_2S$. (M_r 404,8). [54-64-8]. Натрия меркуротиолат. Натрия 2-[[этилмеркурио]тио]бензоат.

Легкий кристаллический порошок желтовато-белого цвета. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Тиомочевина. CH_4N_2S . (M_r 76,1). [62-56-6].

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Растворима в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 178 °С.

Тирамин. $C_8H_{11}NO$. (M_r 137,2). [51-67-2]. 4-(2-Аминоэтил)фенол.

Кристаллы. Мало растворим в воде, растворим в горячем этаноле безводном.

Температура плавления от 164 °С до 165 °С.

Тирозин. $C_9H_{11}NO_3$. (M_r 181,2). [60-18-4]. 2-Амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, или бесцветные кристаллы.

Мало растворим в воде, практически не растворим в ацетоне и этаноле безводном, растворим в хлороводородной кислоте разбавленной и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Титан. Ti. (Ar 47,88). [7440-32-6].

Содержит не менее 99% Ti.

Металлический порошок или тонкая проволока, диаметром не более 0,5 мм, или губка.

Температура плавления около 1668 °С.

Плотность около 4,507 г/см³.

Титана диоксид. TiO₂. (Mr 79,9). [13463-67-7].

Содержит не менее 98,0% и не более 100,5% TiO₂.

Порошок белого или почти белого цвета.

Практически не растворим в воде. Не растворяется в разбавленных минеральных кислотах, медленно растворяется в горячей серной кислоте концентрированной.

Титана хлорид. TiCl₃. (Mr 154,3). [7705-07-9]. Трихлорид титана.

Кристаллы красновато-фиолетового цвета, расплывающиеся на воздухе. Растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 440 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Титана хлорида раствор.

Раствор 150 г/л в растворе 100 г/л (HCl) хлороводородной кислоты.

d_{20}^{20} около 1,19.

Титана хлорида и серной кислоты реактив.

20 мл раствора титана (III) хлорида Р осторожно смешивают с 13 мл серной кислоты Р, прибавляют достаточное количество раствора водорода пероксида концентрированного Р до получения желтого окрашивания, нагревают до начала выделения белых паров и охлаждают. Разбавляют водой Р, повторяют выпаривание и прибавление воды Р до получения бесцветного раствора. Объем раствора доводят водой Р до 100 мл.

Титановый желтый. C₂₈H₁₉N₅Na₂O₆S₄. (Mr 696). [1829-00-1]. Тиазоловый желтый. Динатрия 2,2'-[(1-триазен-1,3-диил)ди-4,1-фенилен]бис-[6-метил-бензотиазол-7-сульфонат].

Показатель Шульца N 280.

Цветной индекс (С. I.) N 19540.

Порошок желтовато-коричневого цвета. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Титанового желтого бумага.

Полоски фильтровальной бумаги погружают в раствор титанового желтого Р, выдерживают несколько минут и сушат при комнатной температуре.

Титанового желтого раствор.

Раствор 0,5 г/л.

Испытание на чувствительность. К 10 мл воды Р прибавляют 0,1 мл раствора титанового желтого, 0,2 мл стандартного раствора магния (10 ppm Mg^{2+}) Р и 1,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор сравнивают с раствором сравнения, приготовленным таким же образом, за исключением магния; должно наблюдаться отчетливое розовое окрашивание раствора.

Тозиларгинина метилового эфира гидрохлорид. $C_{14}H_{23}ClN_4O_4S$. (M_r 378,9). [1784-03-8]. N-Тозил-L-аргинин метилового эфира гидрохлорид. Метил(S)-5-гуанидино-2-(4-метилбензолсульфонамид)валерата гидрохлорид.

$[\alpha]_D^{20}$ от -12 до -16. Определение проводят, используя раствор 40 г/л.

Температура плавления около 145 °С.

Тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида раствор.

К 98,5 мг тозиларгинина метилового эфира гидрохлорида Р прибавляют 5 мл буферного раствора трис(гидроксиметил)аминометана с рН 8,1 Р, встряхивают до растворения, прибавляют 2,5 мл смешанного раствора метилового красного Р и доводят объем раствора водой Р до 25,0 мл.

Тозиллизилхлорметана гидрохлорид.

$C_{14}H_{22}Cl_2N_2O_3S$. (M_r 369,3). [4238-41-9]. N-Тозил-L-лизилхлорметана гидрохлорид. (3S)-7-Амино-1-хлор-3-(4-метилбензолсульфонамидо)гептан-2-она гидрохлорид.

$[\alpha]_D^{20}$ от -7 до 9. Определение проводят, используя раствор 20 г/л.

Температура плавления около 155 °С с разложением.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 310 до 340. Определение проводят при длине волны 230 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Тозилфенилаланилхлорметан.

$C_{17}H_{18}ClNO_3S$. (M_r 351,9). [402-71-1]. N-Тозил-L-фенилаланилхлорметан.

$[\alpha]_D^{20}$ - от 85 до -89. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в 96% этаноле Р.

Температура плавления около 105 °С.

$E_{1\text{ см}}^{1\%}$ от 290 до 320. Определение проводят при длине волны 228,5 нм в 96% этаноле Р.

о-Толидин. $C_{14}H_{16}N_2$. (M_r 212,3). [119-93-7]. 3,3'-Диметилбензидин.

Содержит не менее 97,0% $C_{14}H_{16}N_2$.

Кристаллический порошок светло-коричневого цвета.

Температура плавления около 130 °С.

о-Толидина раствор.

0,16 г о-толидина Р растворяют в 30,0 мл уксусной кислоты ледяной Р, прибавляют 1,0 г калия йодида Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

о-Толуидин. C_7H_9N . (M_r 107,2). [95-53-4]. 2-Метиланилин.

Жидкость бледно-желтого цвета, под действием воздуха и света становится красновато-коричневой. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле и разбавленных кислотах.

d_{20}^{20} около 1,01.

n_D^{20} около 1,569.

Температура кипения около 200 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

п-Толуидин. C_7H_9N . (M_r 107,2). [106-49-0]. 4-Метиланилин.

Блестящие пластинки или хлопья. Мало растворим в воде, легко растворим в ацетоне и 96% этаноле.

Температура плавления около 44 °С.

о-Толуидина гидрохлорид. $C_7H_{10}ClN$. (M_r 143,6). [636-21-5]. 2-Метиланилина гидрохлорид. 2-Метилбензамина гидрохлорид.

Содержит не менее 98,0% $C_7H_{10}ClN$.

Температура плавления от 215 °С до 217 °С.

Толуидиновый синий. $C_{15}H_{16}ClN_3S$. (M_r 305,8). [92-31-9]. Толуидиновый синий О. 3-Амино-7-диметиламино-2-метилфенотиазина-5-иум хлорид.

Показатель Шульца N 1041.

Цветной индекс (С. I.) N 52040.

Порошок темно-зеленого цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Толуол. C_7H_8 . (M_r 92,1). [108-88-3]. Метилбензол.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Очень мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 0,865 до 0,870.

Температура кипения около 110 °С.

Толуол, свободный от серы.

Должен выдерживать требования для толуола Р и следующее дополнительное испытание.

Серосодержащие соединения. К 10 мл толуола прибавляют 1 мл этанола безводного Р, 3 мл раствора калия плюмбита Р и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Через 5 мин водный слой не должен потемнеть.

Вещества, родственные тиофену. 2 мл толуола встряхивают с 5 мл реактива изатина Р в

течение 5 мин и оставляют на 15 мин; в нижнем слое не должно наблюдаться синее окрашивание.

о-Толуолсульфонамид. $C_7H_9NO_2S$. (M_r 171,2). [88-19-7]. 2-Метилбензолсульфонамид.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 156 °С.

n-Толуолсульфонамид. [70-55-3]

См. Толуолсульфонамид Р.

Толуолсульфонамид. $C_7H_9NO_2S$. (M_r 171,2). [70-55-3]. 4-Метилбензолсульфонамид. n-Толуолсульфонамид.

Содержит не менее 99,0% $C_7H_9NO_2S$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 136 °С.

Толуолсульфоновая кислота.

$C_7H_8O_3S \cdot H_2O$. (M_r 190,2). [6192-52-5]. 4-Метилбензолсульфоновая кислота.

Содержит не менее 87,0% $C_7H_8O_3S$.

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Легко растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Трагакант. [9000-65-1].

Затвердевающая на воздухе клейкая масса, выделяемая из естественных или специально сделанных надрезов ствола и ветвей *Astragalus gummifer* Labil. и некоторых других видов *Astragalus* из Западной Азии.

Треонин. $C_4H_9NO_3$. (M_r 119,1). [72-19-5]. (2S,3R)-2-Амино-3-гидроксипропановая кислота.

Продукт ферментации или гидролиза белка.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_4H_9NO_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Растворим в воде, практически нерастворим в 96% этаноле.

Триамцинолон. $C_{21}H_{27}FO_6$. (M_r 394,4). [124-94-7].
9-Фтор-11 β ,16 α ,17,21-тетрагидрокси-прегна-1,4-диен-3,2-дион.

Кристаллический порошок.

Температура плавления от 262 °С до 263 °С.

Триацетин. $C_9H_{14}O_6$. (M_r 218,2). [102-76-1]. Пропан-1,2,3-триил триацетат. Триацетат глицерина.

Почти прозрачная бесцветная или желтоватого цвета жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,16.

n_D^{20} около 1,43.

Температура кипения около 260 °С.

Трикозан. $C_{23}H_{48}$. (M_r 324,6). [638-67-5].

Кристаллы белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в гексане.

Температура плавления около 48 °С.

Триметилпентан. C_8H_{18} . (M_r 114,2). [540-84-1]. Изооктан. 2,2,4-Триметилпентан.

Бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в этаноле безводном.

d_{20}^{20} от 0,691 до 0,696.

n_D^{20} от 1,391 до 1,393.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 98 °С и 100 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Триметилпентан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическая плотность (2.1.2.24): Не более 0,01.

Определение проводят в области длин волн от 250 нм до 420 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Триметилпентан Р1.

Должен выдерживать требования для триметилпентана Р со следующим изменением.

Оптическая плотность (2.1.2.24). Не более 0,07.

Определение проводят в области длин волн от 220 нм до 360 нм, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Трис(гидроксиметил) аминометан.

$C_4H_{11}NO_3$. (M_r 121,1). [77-86-1]. Аминометилидинетри(метанол). Трометамин.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% $C_4H_{11}NO_3$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте, очень мало растворим в этилацетате.

Трис(гидроксиметил)аминометана раствор.

Раствор трис(гидроксиметил)аминометана Р содержит 24,22 г $C_4H_{11}NO_3$ в 1000,0 мл.

Трисцианоэтоксипропан. $C_{12}H_{17}N_3O_3$. (M_r 251,3). 1,2,3-Трис(2-цианоэтокси)пропан.

Вязкая жидкость коричнево-желтого цвета. Растворим в метаноле.

Используют в качестве неподвижной фазы в газовой хроматографии.

d_{20}^{20} около 1,11.

Вязкость (2.1.2.9). Около 172 мПа·с.

Трифенилметанол. $C_{19}H_{16}O$. (M_r 260,3). [76-84-6]. Трифенилкарбинол.

Бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Трифенилтетразолия хлорид. $C_{19}H_{15}ClN_4$. (M_r 334,8). [298-96-4]. 2,3,5-Трифенил-2Н-тетразолия хлорид.

Содержит не менее 98,0% $C_{19}H_{15}ClN_4$.

Порошок бледно-желтого или тускло-желтого цвета. Растворим в воде, ацетоне и 96% этаноле.

Температура плавления около 240 °С с разложением.

Количественное определение. 1,000 г растворяют в смеси 5 мл азотной кислоты разбавленной Р и 45 мл воды Р, прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и нагревают до кипения. Охлаждают, прибавляют 3 мл дибутилфталата Р, энергично встряхивают и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа (III) аммония сульфата Р2.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 33,48 мг $C_{19}H_{15}ClN_4$.

Хранят в защищенном от света месте.

Трифенилтетразолия хлорида раствор.

Раствор 5 г/л в 96% спирте, свободном от альдегидов, Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Трифторуксусная кислота. $C_2HF_3O_2$. (M_r 114,0). [76-05-1].

Содержит не менее 99% $C_2HF_3O_2$.

Жидкость, смешивается с ацетоном и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,53.

Температура кипения около 72 °С.

Используют квалификацию, пригодную для секвентации протеинов.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Трифторуксусный ангидрид. $C_4F_6O_3$. (M_r 210,0). [407-25-0].

Бесцветная жидкость.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 1,5.$$

Трихлортрифторэтан. $C_2Cl_3F_3$. (M_r 187,4). [76-13-1]. 1,1,2-Трихлор-1,2,2-трифторэтан.

Бесцветная, летучая жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с ацетоном.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 1,58.$$

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 47 °С до 48 °С; должно перегоняться не менее 98%.

Трихлоруксусная кислота. $C_2HCl_3O_2$. (M_r 163,4). [76-03-9].

Бесцветные кристаллы или кристаллическая масса. Очень легко расплывается на воздухе, очень легко растворима в воде и 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Трихлоруксусной кислоты раствор.

40,0 г трихлоруксусной кислоты Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Концентрацию определяют титрованием 0,1 М раствором натрия гидроксида и при необходимости доводят до концентрации 40 +/- 1 г/л.

1,1,1-Трихлорэтан. $C_2H_3Cl_3$. (M_r 133,4). [71-55-6]. Метилхлороформ.

Невоспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне и метаноле.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 1,34.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,438.$$

Температура кипения около 74 °С.

Трихлорэтилен. C_2HCl_3 . (M_r 131,4). [79-01-6].

Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 1,46.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,477.$$

Триэтанолламин. $C_6H_{15}NO_3$. (M_r 149,2). [102-71-6]. 2,2',2''-Нитрилотриэтанол.

Содержит не менее 99,0% (м/м) и не более 103,0% (м/м) $C_6H_{15}NO_3$ от общего количества оснований в пересчете на безводную субстанцию.

Прозрачная, вязкая, бесцветная или слегка желтая жидкость, очень гигроскопичная.

Смешивается с водой и с 96% этанолом, растворим в метиленхлориде.

Триэтиламин. $C_6H_{15}N$. (M_r 101,2). [121-44-8]. N,N-Диэтилэтанамиин.

Бесцветная жидкость. Мало растворим в воде при температуре ниже 18.7 °С, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,727.

n_D^{20} около 1,401.

Температура кипения около 90 °С.

Триэтилендиамин. $C_6H_{12}N_2$. (M_r 112,2). 1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан.

Кристаллы, очень гигроскопичны. Легко сублимируется при комнатной температуре. Легко растворяется в воде, ацетоне и этаноле безводном.

Температура кипения около 174 °С.

Температура плавления около 158 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Тромбин бычий. [9002-04-4].

Ферментный препарат, полученный из бычьей плазмы, превращающий фибриноген в фибрин. Порошок желтовато-белого цвета.

Хранят при температуре ниже 0 °С.

Тромбин человека. [9002-04-4].

Сухой тромбин человека. Ферментный препарат, превращающий фибриноген человека в фибрин. Получают из жидкой плазмы человека путем осаждения подходящими солями и органическими растворителями в условиях контроля pH, ионной силы и температуры.

Порошок желтовато-белого цвета. Легко растворим в растворе 9 г/л натрия хлорида с образованием мутного бледно-желтого окрашивания.

Хранят в стеклянных контейнерах, укупоренных в атмосфере азота, при температуре не выше 25 °С.

Тромбина человека раствор.

Тромбин человека Р восстанавливают в соответствии с указаниями производителя, и разводят буферным раствором трис(гидроксиэтил)аминометана-натрия хлорида с pH 7,4 Р до концентрации 5 МЕ/мл.

Тромбопластин.

Препарат, состоящий из мембранного гликопротеина тканевого фактора и фосфолипида, выделенного либо из мозга животного (обычно кроликов) или человеческой плаценты, либо произведенный с использованием технологии рекомбинантной ДНК с добавлением фосфолипидов. Препарат производится для рутинного анализа для измерения протромбинового времени и может содержать кальций.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

Подложка из стекла, металла или пластика, покрытая слоем силикагеля с подходящей

толщиной и размером частиц (обычно от 2 мкм до 10 мкм для пластин с мелким размером частиц (Высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ) и от 5 мкм до 40 мкм для обычных ТСХ пластин). При необходимости, размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, где он используется.

Сорбент может содержать связующее органическое вещество.

Хроматографическая разделяющая способность. На пластинку наносят необходимый объем раствора для определения пригодности ТСХ пластинок Р (10 мкл для обычной пластинки и от 1 мкл до 2 мкл для пластинки с мелким размером частиц). Хроматографируют в системе растворителей метанол Р-толуол Р (20:80). Когда фронт растворителей пройдет две трети длины пластинки, она считается пригодной, если на ней видны четыре четко разделенных пятна:

- пятно бромкрезолового зеленого с R_f не более 0,15,
- пятно метилового оранжевого с R_f в пределах от 0,1 до 0,25,
- пятно метилового красного с R_f в пределах от 0,35 до 0,55,
- пятно судана красного G с R_f в пределах от 0,75 до 0,98.

Раствор для определения пригодности ТСХ пластинок.

Смешивают по 1,0 мл раствора 0,5 г/л судана красного G Р в толуоле Р, свежеприготовленного раствора 0,5 г/л метилового оранжевого Р в этаноле Р, раствора 0,5 г/л бромкрезолового зеленого Р в ацетоне Р, раствора 0,25 г/л метилового красного Р в ацетоне Р и доводят объем полученного раствора ацетоном Р до 10,0 мл.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

Должна выдерживать требования для ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р со следующими изменениями.

Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

Гашение флуоресценции. На пластинку наносят в пять точек последовательно возрастающие объемы от 1 мкл до 10 мкл для обычной ТСХ пластинки и от 0,2 мкл до 2 мкл для ВЭТСХ пластинки раствора 1 г/л бензойной кислоты Р в смеси растворителей этанол Р - циклогексан Р (15:85). Хроматографируют в той же смеси растворителей. Когда фронт растворителей пройдет половину длины пластинки, ее вынимают из камеры и сушат до испарения растворителей. Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На обычных ТСХ пластинках бензойная кислота должна обнаруживаться в виде темных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы для нанесенных количеств 2 мкг и более. На ВЭТСХ пластинках кислота бензойная должна обнаруживаться в виде темных пятен на флуоресцирующем фоне примерно на середине хроматограммы для нанесенных количеств 0,2 мкг и более.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

Должна выдерживать требования для ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р со следующим изменением.

Содержит кальция сульфата гемигидрат в качестве связующего вещества.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄.

Должна выдерживать требования для ТСХ пластинки со слоем силикагеля Р со следующими изменениями.

Содержит кальция сульфата гемигидрат в качестве связующего вещества и флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

Гашение флуоресценции. Должна выдерживать требования для ТСХ пластинки со слоем силикагеля F₂₅₄P.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного.

Подложка из стекла, металла или пластика, покрытая слоем силикагеля силанизированного с подходящей толщиной и размером частиц (обычно от 2 мкм до 10 мкм для пластин с мелким размером частиц [Высокоэффективная тонкослойная хроматография, ВЭТСХ] и от 5 мкм до 40 мкм для обычных ТСХ пластин). При необходимости размер частиц указывают после названия сорбента в испытаниях, где он используется.

Сорбент может содержать связующее органическое вещество.

Хроматографическая разделяющая способность. По 0,1 г метиллаурата P, метилмеристата P, метилпальмитата P и метилстеарата P помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл раствора калия гидроксида спиртового P и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 1 ч. Охлаждают, раствор переносят в делительную воронку с помощью 100 мл воды P, подкисляют хлороводородной кислотой разбавленной P до значения pH от 2 до 3 и встряхивают с тремя порциями метилхлорида P по 10 мл. Объединенные метилхлоридные извлечения сушат над натрия сульфатом безводным P, фильтруют и выпаривают досуха на водяной бане. Сухой остаток растворяют в 50 мл метилхлорида P (испытуемый раствор). Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя ТСХ пластинку со слоем силикагеля силанизированного P. На пластинку наносят в три точки необходимый объем испытуемого раствора (около 10 мкл для обычной ТСХ пластинки и от 1 мкл до 2 мкл для ВЭТСХ пластинки с мелким размером частиц). Хроматографируют в системе растворителей уксусная кислота ледяная P - вода P - диоксан P (10:25:65). Когда фронт растворителей пройдет две трети длины пластинки, ее вынимают из камеры и сушат при температуре 120 °C в течение 30 мин. Пластинку охлаждают, опрыскивают раствором 35 г/л фосфорномолибденовой кислоты P в 2-пропанолу P и нагревают при температуре 150 °C до появления пятен. Затем пластинку обрабатывают парами аммиака до получения фона белого цвета. Пластинка считается пригодной, если на ней видны четыре четко разделенных пятна.

ТСХ пластинка со слоем силикагеля силанизированного F₂₅₄.

Должна выдерживать требования для ТСХ пластинки со слоем силикагеля силанизированного P со следующим изменением.

Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.

Туйон. C₁₀H₁₆O. (M_r 152,2). [76231-76-0]. 4-Метил-1-(1-метилэтил)бицикло[3.1.0]гексан-3-он.

Бесцветная или почти бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и многих других органических растворителях.

Туши черной раствор.

Жидкую черную тушь разводят водой P в соотношении 1:10.

Углеводороды с низким давлением паров (тип L).

Маслянистая масса. Растворимы в бензоле и толуоле.

Углерода диоксид. CO₂. (M_r 44,01). [124-38-9].

Содержит не менее 99,5% (об/об) CO₂ в газообразном состоянии.

Бесцветный газ. 1 объем газа растворяется примерно в 1 объеме воды при температуре 20 °C и давлении 101 кПа.

Углерода диоксид P1. CO₂. (M_r 44,01).

Содержит не менее 99,995% (об/об) CO₂.

Углерода монооксид. Менее 5 ppm.

Кислород. Менее 25 ppm.

Азотная кислота. Менее 1 ppm.

Углерода диоксид P2. CO₂. (M_r 44,01). [124-38-9].

Содержит не менее 99% (об/об) CO₂.

Углерода дисульфид. CS₂ (M_r 76,1). [75-15-0].

Бесцветная или желтоватого цвета воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с этанолом безводным.

d_{20}^{20} около 1,26.

Температура кипения от 46 °C до 47 °C.

Углерода монооксид. CO. (M_r 28,01). [630-08-0].

Содержит не менее 99,97% (об/об) CO.

Углерода монооксид P1. CO. (M_r 28,01). [630-08-0].

Содержит не менее 99% (об/об) CO.

Углерода тетрахлорид. CCl₄. (M_r 153,8). [56-23-5]. Тетрахлорметан.

Бесцветная жидкость. Практически нерастворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 1,595 до 1,598.

Температура кипения от 76 °C до 77 °C.

Уголь активированный. [64365-11-3].

Получают из растительного материала путем соответствующих процессов карбонизации, обеспечивающих высокую адсорбционную способность.

Черный, легкий порошок, свободный от песчаности.

Практически не растворим во всех обычных растворителях.

Уголь графитизированный для хроматографии.

Углеродные цепочки с длиной цепи более C₉.

Размер частиц от 400 мкм до 850 мкм.

Относительная плотность 0,72.

Площадь поверхности 10 м²/г.

Не применяют при температуре выше 400 °С.

Уголь графитизированный для хроматографии Р1.

Пористые сферические частицы углерода, состоящие из плоских слоев гексагонально-расположенных атомов углерода.

Размер частиц от 5 мкм до 7 мкм.

Пористость 0,7 см³/г.

Уксусный ангидрид. С₄Н₆О₃. (M_r 102,1). [108-24-7].

Содержит не менее 97,0% (м/м) С₄Н₆О₃.

Прозрачная бесцветная жидкость.

Температура кипения от 136 °С до 142 °С.

Количественное определение. 2,00 г помещают в стеклянную колбу с притертой пробкой, растворяют в 50,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и титруют 1 М хлороводородной кислотой, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р. Рассчитывают количество миллилитров 1 М раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование 1 г (V₁). 2,00 г помещают в стеклянную колбу с притертой пробкой, растворяют в 20 мл циклогексана Р, охлаждают на льду, затем прибавляют охлажденную смесь 10 мл анилина Р и 20 мл циклогексана Р, кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, прибавляют 50,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, энергично перемешивают и титруют 1 М хлороводородной кислотой, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р. Рассчитывают количество миллилитров М раствора натрия гидроксида, израсходованное на титрование 1 г (V₂).

Содержание С₄Н₆О₃ в процентах рассчитывают по формуле: 10,2 (V₁ - V₂).

Уксусного ангидрида раствор Р1.

25,0 мл уксусного ангидрида Р растворяют в пиридине безводном Р и доводят тем же растворителем до объема 100,0 мл.

Хранят, защищая от света и воздуха.

Уксусного ангидрида серной кислоты раствор.

Осторожно смешивают 5 мл уксусного ангидрида Р и 5 мл серной кислоты Р. Полученную смесь прибавляют при охлаждении по каплям к 50 мл этанола безводного Р.

Готовят непосредственно перед использованием.

Уксусная кислота безводная. С₂Н₄О₂. (M_r 60,1). [64-19-7].

Содержит не менее 99,6% (м/м) С₂Н₄О₂.

Бесцветная жидкость или белые или почти белые блестящие папоротникообразные

кристаллы. Легко смешивается или легко растворяется в воде, 96% этаноле, 85% глицерине и большинстве жирных и эфирных маслах.

d_{20}^{20} от 1,052 до 1,053.

Температура кипения от 117 °С до 119 °С.

Раствор 100 г/л является сильной кислотой (2.1.2.4).

Раствор 5 г/л уксусной кислоты, нейтрализованный раствор омаммиака разбавленного Р2, дает реакцию (b) на ацетаты (2.1.3.1).

Температура затвердевания (2.1.2.17). Не ниже 15.8 °С.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,4%.

Если содержание воды превышает 0,4%, прибавляют рассчитанное количество уксусного ангидрида Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Уксусная кислота ледяная. $C_2H_4O_2$. (M_r 60,1). [64-19-7].

Содержит не менее 99,0% (м/м) и не более 100,5% (м/м) $C_2H_4O_2$.

Кристаллическая масса или прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.

Смешивается с водой, с 96% этанолом и с метиленхлоридом.

Уксусная кислота.

Содержит не менее 290 г/л и не более 310 г/л $C_2H_4O_2$ (M_r 60,1).

30 г уксусной кислоты ледяной Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Уксусная кислота разбавленная.

Содержит не менее 115 г/л и не более 125 г/л $C_2H_4O_2$. (M_r 60,1).

12 г уксусной кислоты ледяной Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Уксусная кислота разбавленная Р1.

Содержит не менее 57,5 г/л и не более 62,5 г/л $C_2H_4O_2$. (M_r 60,1).

6 г уксусной кислоты ледяной Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Уридин. $C_9H_{12}N_2O_6$. (M_r 244,2). [58-96-8]. 1-β-D-Рибофуранозилурацил .

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде.

Температура плавления около 165 °С.

Фактора V свертывания крови раствор.

Раствор фактора V свертывания крови может быть приготовлен следующим способом или любым другим способом, исключаящим фактор VIII.

Готовят реактив фактора V из свежеексалатированной плазмы бычьей фракционированием при температуре 4 °С с насыщенным раствором аммония сульфата Р, приготовленным при температуре 4 °С. Отделяют фракцию, которая осаждается в интервале насыщения от 38% до 50% и содержит фактор V без существенного загрязнения фактором VIII. Аммония сульфат удаляют диализом и разводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р до получения раствора, содержащего от 10% до 20% количества фактора V, присутствующего в обычной свежей плазме крови человека.

Количественное определение фактора V. Готовят два разведения препарата фактора в имидазольном буферном растворе с pH 7,3 Р, содержащих один объем препарата соответственно в 10 и 20 объемах буферного раствора. Каждый раствор испытывают следующим образом: смешивают 0,1 мл субстрата плазмы без фактора V Р, 0,1 мл испытуемого раствора, 0,1 мл реактива тромбопластина Р и 0,1 мл раствора 3,5 г/л кальция хлорида Р и измеряют время свертывания крови, т.е. интервал между моментом прибавления раствора кальция хлорида и первым признаком образования фибрина, который можно наблюдать визуально или при помощи соответствующих приборов. Таким же образом определяют время свертывания крови (два параллельных определения) четырех растворов обычной плазмы крови человека в имидазольном буферном растворе с pH 7,3 Р, содержащих соответственно 1 объем в десяти (соответствует 100% фактора V), 1 объем в 50 (20%), 1 объем в 100 (10%) и 1 объем в 1000 (1%). Используя двухстороннюю логарифмическую бумагу, наносят среднее значение времени свертывания крови для каждого раствора плазмы человека от эквивалента процентного содержания фактора V, в процентах, и с помощью интерполяции определяют содержание фактора V, в процентах, для двух разбавленных растворов фактора V. Среднее значение двух результатов дает содержание фактора V, в процентах, в испытуемом растворе. Хранят раствор в замороженном состоянии при температуре не выше - 20 °С.

Фактор коагуляции Ха бычий. [9002-05-5].

Фермент, превращающий протромбин в тромбин. Полуочищенный препарат получают из жидкой бычьей плазмы; его можно получить также посредством активации зимогена фактора X с помощью подходящего активатора, такого как яд гадюки Руссела.

Хранят лиофилизированный препарат при температуре -20 °С, замороженный раствор хранят при температуре ниже -20 °С.

Фактор Ха бычьего раствор.

Восстанавливают в соответствии с указаниями производителя и разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида с pH 7,4 Р.

Изменение оптической плотности не должно превышать 0,20 в мин. Измерение проводят при длине волны 405 нм (2.1.2.24), используя в качестве компенсационной жидкости буферный раствор трис(гидроксиметил)аминометана-натрия хлорида с pH 7,4 Р.

Фактор Ха бычьего раствор Р1.

Восстанавливают в соответствии с указаниями производителя и разбавляют буферным раствором трис(гидроксиметил)ЭДТА с pH 8,4 Р до 1,4 нкат/мл.

Феназон. $C_{11}H_{12}N_2O$. (M_r 188,2). [60-80-0]. 1,5-Диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{11}H_{12}N_2O$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Очень легко растворим в воде, в 96% этаноле и в метиленхлориде.

Фенантрен. $C_{14}H_{10}$. (M_r 178,2). [85-01-8].

Кристаллы белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 100 °С.

Фенантролина гидрохлорид. $C_{12}H_9ClN_2 \cdot H_2O$. (M_r 234,7). [3829-86-5]. 1,10-Фенантролина гидрохлорид моногидрат.

Порошок белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 215 °С с разложением.

Фенилаланин. $C_9H_{11}NO_2$. (M_r 165,2). [63-91-2]. (2S)-2-Амино-3-фенилпропановая кислота.

Продукт ферментации или гидролиза белка.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_9H_{11}NO_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или блестящие белые хлопья.

Умеренно растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле, растворим в разбавленных минеральных кислотах и в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Фенилгидразина гидрохлорид. $C_6H_9ClN_2$. (M_r 144,6). [59-88-1].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета, под действием воздуха приобретает коричневую окраску. Растворим в воде и 96% этаноле.

Температура плавления около 245 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Фенилгидразина гидрохлорида раствор.

0,9 г фенилгидразина гидрохлорида Р растворяют в 50 мл воды Р, обесцвечивают углем активированным Р и фильтруют. К фильтрату прибавляют 30 мл хлороводородной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 250 мл.

Фенилгидразина раствор в кислоте серной.

65 мг фенилгидразина гидрохлорида Р, предварительно перекристаллизованного из 85% этанола (об/об) Р, растворяют в смеси растворителей вода Р - серная кислота Р (80:170) и доводят той же смесью растворителей до объема 100 мл.

Готовят непосредственно перед использованием.

α-Фенилглицин. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,2). [2835-06-5].

(RS)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота.

D-Фенилглицин. $C_8H_9NO_2$. (M_r 151,2). [875-74-1]. (2R)-2-Амино-2-фенилуксусная кислота.

Содержит не менее 99% $C_8H_9NO_2$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

n-Фенилендиамин дигидрохлорид.

$C_6H_{10}Cl_2N_2$. (M_r 181,1). [615-28-1]. 1,4-Диаминобензола дигидрохлорид.

Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета или слегка окрашенные. На воздухе краснеет. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Фенилизотиоцианат. C_7H_5NS . (M_r 135,2). [103-72-0].

Жидкость. Не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 1,13.

n_D^{20} около 1,65.

Температура кипения около 221 °С.

Температура плавления около -21 °С.

Феноксипбензамина гидрохлорид. $C_{18}H_{23}Cl_2NO$. (M_r 340,3).

N-(2-Хлорэтил)-N-(1-метил-2-феноксипэтил)-бензиламина гидрохлорид.

Содержит не менее 97,0% и не более 103,0% $C_{18}H_{23}Cl_2NO$ в пересчете на сухое вещество.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 138 °С.

Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 0,5%.

Сушат над фосфора (V) оксидом Р при давлении, не превышающем 670 Па, в течение 24 ч.

Количественное определение. 0,500 г растворяют в 50,0 мл хлороформа, свободного от этанола, Р и экстрагируют тремя порциями 0,01 М хлороводородной кислоты по 20 мл. Кислотный слой отбрасывают, а хлороформный слой фильтруют через вату. 5,0 мл полученного фильтрата доводят хлороформом, свободным от этанола, Р до объема 500,0 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора в закрытой кювете в максимуме при длине волны 272 нм. Рассчитывают содержание $C_{18}H_{23}Cl_2NO$, принимая удельный показатель поглощения равным 56,3.

Хранят в защищенном от света месте.

Феноксипуксусная кислота. $C_8H_8O_3$. (M_r 152,1). [122-59-8]. 2-Феноксипэтановая кислота.

Кристаллы почти белого цвета. Умеренно растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле и уксусной кислоте ледяной.

Температура плавления около 98 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Феноксиметилпенициллин; на полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Феноксипэтанол. $C_8H_{10}O_2$. (M_r 138,2). [122-99-6]. 2-Феноксипэтанол.

Прозрачная бесцветная маслянистая жидкость. Мало растворим в воде, легко растворим в

96% этаноле.

d_{20}^{20} около 1,11.

n_D^{20} около 1,537.

Температура затвердевания (2.1.2.17). Не ниже 12 °С.

Фенол. C_6H_6O . (M_r 94,1). [108-95-2].

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% C_6H_6O .

Бесцветные или слабо-розовые, или бледно-желтоватые кристаллы или кристаллическая масса. Расплывается на воздухе.

Растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле, глицерине, метилхлориде.

Феноловый красный. [143-74-8].

Кристаллический порошок от ярко-красного до темно-красного цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Фенолового красного раствор.

0,1 г фенолового красного Р растворяют в смеси 2,82 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 20 мл 96% этанола Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 00 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,1 мл раствора фенолового красного; появляется желтое окрашивание, которое должно перейти в красно-фиолетовое при прибавлении не более 0,1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Изменение окраски. От желтой до красновато-фиолетовой в интервале рН 6,8 - 8,4.

Фенолового красного раствор Р2.

Раствор А. 33 мг фенолового красного Р растворяют в 1,5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Раствор В. 25 мг аммония сульфата Р растворяют в 235 мл воды Р, прибавляют 105 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 135 мл уксусной кислоты разбавленной Р.

Раствор В смешивают с 25 мл раствора А. При необходимости, доводят рН раствора до 4,7.

Фенолового красного раствор Р3.

Раствор А. 33 мг фенолового красного Р растворяют в 1,5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и доводят объем раствора водой Р до 50 мл.

Раствор В. 50 мг аммония сульфата Р растворяют в 235 мл воды Р; прибавляют 105 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и 135 мл уксусной кислоты разбавленной Р.

Раствор В смешивают с 25 мл раствора А. При необходимости, доводят рН раствора до значения 4,7.

Фенолфталеин. $C_{20}H_{14}O_4$. (M_r 318,3). [77-09-8]. 3,3-Бис(4-гидрокси-фенил)-3Н-изобензофуран-1-он.

Порошок от белого до желтовато-белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Фенолфталеина раствор.

0,1 г фенолфталеина Р растворяют в 80 мл 96% этанола Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 100 мл воды, свободной от углерода диоксида, Р прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина; при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида окраска раствора должна измениться от бесцветной до розовой.

Изменение окраски. От бесцветной до ярко-розовой в интервале рН 8,2 - 10,0.

Фенолфталеина раствор Р1.

Раствор 10 г/л в 96% этаноле Р.

Фенолфталеиновая бумага.

Полоски фильтровальной бумаги погружают на несколько минут в раствор фенолфталеина Р, дают высохнуть.

Фенхон. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [7787-20-4].

(1R)-1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он.

Маслянистая жидкость. Смешивается с 96% этанолом, практически не растворим в воде.

n_D^{20} около 1,46.

Температура кипения от 192 °С до 194 °С.

Фенхон, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в условиях, указанных в частной фармакопейной статье Фенхель горький, используя фенхон в качестве испытуемого раствора.

Содержание фенхона, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Ферроин. [14634-91-4].

0,7 г железа (II) сульфата Р и 1,76 г фенантролина гидрохлорида Р растворяют в 70 мл воды Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Испытание на чувствительность. К 50 мл серной кислоты разбавленной Р прибавляют 0,1 мл ферроина Р. После прибавления 0,1 мл 0,1 М раствора аммония церия нитрата окраска раствора должна измениться от красной до ярко-голубой.

Ферроцифен. $C_{26}H_{16}FeN_6$. (M_r 468,3). [14768-11-7]. Дицианобис(1, 10-фенантролин) железа (II).

Кристаллический порошок фиолетово-бронзового цвета. Практически не растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в сухом защищенном от света месте.

Фибрин конго красный.

1,5 г фибрина оставляют на ночь в 50 мл раствора 20 г/л конго красного Р в 96% (об/об) этаноле Р и фильтруют. Фибрин промывают водой Р и хранят под эфиром Р.

Промытый фибрин нарезают на маленькие кусочки и оставляют на ночь в растворе 20 г/л конго красного Р в спирте (90%, об/об) Р и фильтруют; фибрин промывают водой Р и хранят под эфиром Р.

Фибрин синий.

1,5 г фибрина смешивают с 30 мл раствора 5 г/л индигокармина Р в 1% (об/об) растворе хлороводородной кислоты разбавленной Р, смесь нагревают до температуры 80 °С и выдерживают при этой температуре около 30 мин при перемешивании, охлаждают и фильтруют. Осадок тщательно промывают, ресуспендируя в 1% (об/об) растворе хлороводородной кислоты разбавленной Р и перемешивая около 30 мин, фильтруют. Осадок промывают три раза, сушат при температуре 50 °С и измельчают.

Фибриноген. [9001-32-5]. Фибриноген человека лиофилизированный.

Стерильный лиофилизированный препарат фракции белка плазмы, содержащий растворимый компонент плазмы человека, который превращается в фибрин при добавлении тромбина. Получен из плазмы человека в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье - Плазма человека для фракционирования. Препарат может содержать эксципиенты, такие как соли, буферы и стабилизаторы.

При восстановлении раствор должен содержать не менее 10 г/л фибриногена.

Гигроскопичный порошок белого или бледно-желтого цвета или сыпучее сухое вещество.

Раствор препарата готовят непосредственно перед использованием.

Фиксирующий раствор.

К 250 мл метанола Р прибавляют 0,27 мл формальдегида Р и доводят водой Р до объема 500,0 мл.

Фиксирующий раствор для изоэлектрического фокусирования в полиакриламидном геле.

Раствор, содержащий 35 г сульфосалициловой кислоты Р и 100 г трихлоруксусной кислоты Р на 1 л воды Р.

Флороглюцин. $C_6H_6O_3 \cdot 2H_2O$. (M_r 162,1). [6099-90-7]. Бензол-1,3,5-триол.

Кристаллы белого или желтоватого цвета. Мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 223 °С (метод мгновенного плавления).

Флороглюцина раствор.

К 1 мл раствора 100 г/л флороглюцина Р в 96% этаноле Р прибавляют 9 мл хлороводородной кислоты Р.

Хранят в защищенном от света месте.

Флуоресцеин. $C_{20}H_{12}O_5$. (M_r 332,3). [2321-07-5]. 3',6'-Дигидроксиспиро[изобензофуран-

1(3Н),9'-[9Н]ксантен]-3-он.

Порошок оранжево-красного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в теплом 96% этаноле, растворах гидроксидов щелочных металлов. В растворе флуоресцеин обнаруживает зеленую флуоресценцию.

Температура плавления около 315 °С.

Флуоресцеин-сопряженная сыворотка против бешенства.

Иммуноглобулиновая фракция с высоким уровнем антител против бешенства, приготовленная из сыворотки подходящих животных, иммунизированных инактивированным вирусом бешенства; иммуноглобулин сопряжен с флуоресцеинизотиоцианатом.

Флуфенаминовая кислота. $C_{14}H_{10}F_3NO_2$. (M_r 281,2). [530-78-9]. 2-[[3-(Трифторметил)фенил]амино]бензойная кислота.

Кристаллический порошок или игольчатые кристаллы бледно-желтого цвета. Практически не растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле.

Температура плавления от 132 °С до 135 °С.

Фолиевая кислота. $C_{19}H_{19}N_7O_6$. (M_r 441,4). [75708-92-8]. (2S)-2-[[4-[[[(2-амино-4-оксо-1,4-дигидроптеридин-6-ил)метил]амино]бензоил]амино]пентандионовая кислота.

Содержит не менее 96,0% и не более 102,0% $C_{19}H_{19}N_7O_6$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок желтоватого или оранжевого цвета.

Практически не растворима в воде и в большинстве органических растворителей. Растворяется в разбавленных кислотах и растворах щелочей.

Формальдегид. [50-00-0].

См. [Формальдегида раствор Р](#).

Формальдегида раствор.

Формальдегида раствор (35%) содержит не менее 34,5% (м/м) и не более 38,0% (м/м) формальдегида (CH_2O ; M_r 30,03).

Содержит метанол в качестве стабилизатора.

Прозрачная бесцветная жидкость.

Смешивается с водой и 96% этанолом.

При хранении может мутнеть.

Формальдегида раствор в серной кислоте.

2 мл раствора формальдегида Р смешивают со 100 мл серной кислоты Р.

Формаид. CH_3NO . (M_r 45,0). [75-12-7].

Прозрачная бесцветная маслянистая, гигроскопическая жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом. Гидролизуетс водой.

d_{20}^{20} около 1,134.

Температура кипения около 210 °С.

Содержит не менее 99,5% CH_3NO .

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Форма́мид обрабо́танный.

1,0 г кислоты сульфаминовой Р диспергируют в 20,0 мл формамида Р, содержащего 5% (об/об) воды Р.

Форма́мид Р1.

Должен выдерживать требования для формамида Р и следующее дополнительное испытание.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,1%. Определение проводят с равным объемом метанола безводного Р.

Фосфора (V) оксид. P_2O_5 . (M_r 141,9). [1314-56-3]. Пентаоксид дифосфора. Фосфорный ангидрид.

Аморфный порошок белого или почти белого цвета, расплывающийся на воздухе. С водой образует гидраты с выделением тепла.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Фосфорная кислота. H_3PO_4 . (M_r 98,0). [7664-38-2].

Содержит не менее 84,0% (м/м) и не более 90,0% (м/м) H_3PO_4 .

Прозрачная, бесцветная сиропообразная жидкость, вызывает коррозию. При хранении при низких температурах может затвердеть в бесцветную кристаллическую массу, которая не плавится при температуре ниже 28 °С.

Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 1,7.

Фосфорная кислота разбавленная.

Содержит не менее 9,5% (м/м) и не более 10,5% (м/м) H_3PO_4 (M_r 98,0).

Приготовление: к 885 г воды Р прибавляют 115 г фосфорной кислоты Р и перемешивают.

Фосфорная кислота разбавленная Р1.

93 мл фосфорной кислоты разбавленной Р доводят водой Р до объема 1000 мл.

Фосфорновольфрамовой кислоты раствор.

К 10 г натрия вольфрамата Р прибавляют 8 мл фосфорной кислоты Р и 75 мл воды Р, нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Фосфорномолибденовая кислота.

$12\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. [51429-74-4].

Мелкие кристаллы оранжево-желтого цвета. Легко растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Фосфорномолибденовой кислоты раствор.

4 г фосфорномолибденовой кислоты Р растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 40 мл. Осторожно при охлаждении прибавляют 60 мл серной кислоты Р. Готовят непосредственно перед использованием.

Фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив.

100 г натрия вольфрамата Р и 25 г натрия молибдата Р растворяют в 700 мл воды Р, прибавляют 100 мл хлороводородной кислоты Р и 50 мл фосфорной кислоты Р. Смесь нагревают в стеклянной колбе с обратным холодильником в течение 10 ч, прибавляют 150 г лития сульфата Р, 50 мл воды Р и несколько капель брома Р. Кипятят до удаления избытка брома (15 мин), охлаждают, доводят объем раствора водой Р до 1000 мл и фильтруют. Реактив должен иметь желтую окраску. Реактив не пригоден для использования, если приобретает зеленый оттенок, но может быть регенерирован путем кипячения с несколькими каплями брома Р. Избыток брома обязательно удаляют кипячением.

Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив разбавленный.

Смешивают фосфорномолибденово-вольфрамовый реактив Р с водой Р (1:2).

Фруктоза. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$. (M_r 180,2). [57-48-7].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Очень легко растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Фталазин. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2$. (M_r 130,1). [253-52-1].

Кристаллы бледно-желтого цвета. Легко растворим в воде, растворим в этаноле, этилацетате и метаноле.

Температура плавления от 89 °С до 92 °С.

Фталева кислота. $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$. (M_r 166,1). [88-99-3]. Бензол-1,2-дикарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворима в горячей воде и 96% этаноле.

Фталевый альдегид. $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$. (M_r 134,1). [643-79-8]. Бензол-1,2-дикарбоксальдегид.

Кристаллический порошок желтого цвета.

Температура плавления около 55 °С.

Хранят в защищенном от света месте, без доступа воздуха.

Фталевого альдегида реактив.

2,47 г борной кислоты Р растворяют в 75 мл воды Р, устанавливают рН раствором 450 г/л калия гидроксида Р до значения 10,4 и доводят водой Р до объема 100 мл. 1,0 г фталевого альдегида Р растворяют в 5 мл метанола Р, прибавляют 95 мл приготовленного раствора борной кислоты и 2 мл тиогликолевой кислоты Р и доводят рН раствором 450 г/л калия гидроксида Р до значения 10,4.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок хранения 3 сут.

Фталевый ангидрид. $C_8H_4O_3$. (M_r 148,1). [85-44-9]. Изобензофуран-1,3-дион.

Содержит не менее 99,0% $C_8H_4O_3$.

Хлопья белого или почти белого цвета.

Температура плавления от 130 °С до 132 °С.

Количественное определение. 2,000 г растворяют в 100 мл воды Р, кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 74,05 мг $C_8H_4O_3$.

Фталевого ангидрида раствор.

42 г фталевого ангидрида Р растворяют в 300 мл пиридина безводного Р и выдерживают в течение 16 ч.

Хранят в защищенном от света месте.

Срок хранения 7 сут.

Фталениновый пурпурный. $C_{32}H_{32}N_2O_{12} \cdot xH_2O$. (M_r 637 для безводной субстанции). [2411-89-4]. Метилфталеин. 2,2'2'',2'''-[о-Крезолфталеин-3',3''-бис(метиленинитрило)]тетрауксусная кислота. (1,3-Дигидро-3-оксо-изобензофуран-1-илиден)бис[(6-гидрокси-5-метил-3,1-фенилен)бис(метиленимино)диуксусная кислота].

Порошок от желтовато-белого до коричневатого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле. Реактив поступает в продажу в виде натриевой соли: порошок от желтовато-белого до коричневатого цвета; растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Испытание на чувствительность. 10 мг растворяют в 1 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят объем раствора водой Р до 100 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 95 мл воды Р, 4 мл раствора аммиака концентрированного Р, 50 мл 96% этанола Р и 0,1 мл 0,1 М раствора бария хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание раствора, которое должно обесцветиться после прибавления 0,15 мл 0,1 М раствора натрия эдетата.

2-Фтор-2-дезоксид-D-глюкоза. $C_6H_{11}FO_5$. (M_r 182,2). [86783-82-6].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления от 174 °С до 176 °С.

2-Фтор-2-дезоксид-D-манноза. $C_6H_{11}FO_5$. (M_r 182,1). [38440-79-8].

Бесцветное мягкое вещество.

Фтординитробензол. $C_6H_3FN_2O_4$. (M_r 186,1). [70-34-8].

1-Фтор-2,4-динитробензол.

Кристаллы или жидкость бледно-желтого цвета. Растворим в пропиленгликоле.

Температура плавления около 29 °С.

Содержит не менее 99,0% $C_6H_3FN_2O_4$. Определение проводят методом газовой хроматографии.

1-Фтор-2-нитро-4-(трифторметил)-бензол. $C_7H_3F_4NO_2$. (M_r 209,1). [367-86-2].

Температура плавления около 197 °С.

Фтороводородная кислота. HF. (M_r 20,01). [7664-39-3].

Содержит не менее 40,0% (м/м) HF.

Прозрачная бесцветная жидкость.

Остаток после прокаливании. Не более 0,05% (м/м).

Фтороводородную кислоту выпаривают в платиновом тигле, остаток осторожно прокалывают до постоянной массы.

Количественное определение. В точно взвешенную колбу со стеклянной притертой пробкой, содержащую 50,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, помещают 2 г кислоты фтороводородной и взвешивают. Титруют 0,5 М раствором серной кислоты, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,01 мг HF.

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Фукоза. $C_6H_{12}O_5$. (M_r 164,2). [6696-41-9]. 6-Дезокси-1-L-галактоза.

Порошок белого или почти белого цвета. Растворима в воде и 96% этаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ около -76. Определение проводят в растворе 90 г/л через 24 ч после растворения.

Температура плавления около 140 °С.

Фуксин основной. [632-99-5].

Смесь розанилина гидрохлорида ($C_{20}H_{20}ClN_3$; M_r 337,9; цветной индекс (С. I.) N 42510; показатель Шульца N 780) и парарозанилина гидрохлорида ($C_{19}H_{18}ClN_3$; M_r 323,8; цветной индекс N 42500; показатель Шульца N 779).

При необходимости очищают следующим образом: 1 г фуксина основного растворяют в 250 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р, выдерживают в течение 2 ч при комнатной температуре, фильтруют; полученный фильтрат нейтрализуют раствором натрия гидроксида разбавленным Р и прибавляют его избыток от 1 мл до 2 мл. Фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.1.2), осадок промывают водой Р, растворяют в 70 мл метанола Р, предварительно нагретого до кипения, и прибавляют 300 мл воды Р при температуре 80 °С. Охлаждают и

фильтруют; кристаллы сушат в вакууме.

Кристаллы с зеленовато-бронзовым блеском. Растворим в воде и 96% этаноле.

Хранят в защищенном от света месте.

Фуксина обесцвеченный раствор.

0,1 г фуксина основного Р растворяют в 60 мл воды Р, прибавляют раствор, содержащий 1 г натрия сульфита безводного Р или 2 г натрия сульфита Р в 10 мл воды Р. Медленно, при постоянном перемешивании прибавляют 2 мл хлороводородной кислоты Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

Выдерживают в защищенном от света месте не менее 12 ч, обесцвечивают углем активированным Р и фильтруют. Если раствор мутнеет, его фильтруют перед использованием. Если при выдерживании раствора появляется фиолетовое окрашивание, его снова обесцвечивают углем активированным Р.

Испытание на чувствительность. К 1,0 мл прибавляют 1,0 мл воды Р и 0,1 мл спирта, свободного от альдегидов, Р. Прибавляют 0,2 мл раствора, содержащего 0,1 г/л формальдегида (CH_2O , M_r 30,0). В течение 5 мин должно появиться светло-розовое окрашивание раствора.

Хранят в защищенном от света месте.

Фуксина обесцвеченный раствор Р1.

К 1 г фуксина основного Р прибавляют 100 мл воды Р, нагревают до температуры 50 °С и охлаждают, периодически перемешивая. Выдерживают в течение 48 ч, перемешивают и фильтруют. К 4 мл фильтрата прибавляют 6 мл хлороводородной кислоты Р, перемешивают и доводят объем раствора водой Р до 100 мл. Раствор используют через 1 ч после приготовления.

Фурфурол. $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2$. (M_r 96,1). [98-01-1]. 2-Фуральдегид. 2-Фуранкарбальдегид.

Прозрачная маслянистая жидкость, бесцветная или коричневатого цвета. Смешивается с 11 частями воды, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 1,155 до 1,161.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 159 °С и 163 °С; должно перегоняться не менее 95%.

Хранят в темном месте.

Хальконкарбоновая кислота. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. (M_r 438,4). [3737-95-9]. 2-Гидрокси-1-(2-гидрокси-4-сульфо-1-нафтилазо)нафталин-3-карбоновая кислота.

Порошок коричневатого-черного цвета. Мало растворима в воде, очень мало растворима в ацетоне и 96% этаноле, умеренно растворима в разбавленных растворах натрия гидроксида.

Хальконкарбоновой кислоты индикаторная смесь.

Смешивают одну часть хальконкарбоновой кислоты Р с 99 частями натрия хлорида Р.

Испытание на чувствительность. 50 мг индикаторной смеси кальконкарбоновой кислоты растворяют в смеси 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и 100 мл воды Р; появляется голубое окрашивание, которое должно перейти в фиолетовое при прибавлении 1 мл раствора 10 г/л магния сульфата Р и 0,1 мл раствора 1,5 г/л кальция хлорида Р; при прибавлении

0,15 мл 0,01 М раствора натрия эдетата вновь появляется голубое окрашивание.

Хинальдиновый красный. $C_{21}H_{23}IN_2$. (M_r 430,3). [117-92-0]. 2-[2-[4-(Диметиламино)фенил]этинил]-1-этилхинолина йодид.

Порошок темного синевато-черного цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Хинальдинового красного раствор.

0,1 г хинальдинового красного Р растворяют в метаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл.

Изменение окраски. От бесцветной до красной в интервале рН 1,4 - 3,2.

Хингидрон. $C_{12}H_{10}O_4$. (M_r 218,2). [106-34-3]. Эквимолекулярное соединение 1,4-бензохинона и гидрохинона.

Блестящие кристаллы или кристаллический порошок темно-зеленого цвета. Мало растворим в воде, умеренно растворим в горячей воде, растворим в 96% этаноле и растворе аммиака концентрированного.

Температура плавления около 170 °С.

Хинидин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (M_r 324,4). [56-54-24]. (S)-(6-Метоксихинол-4-ил) [(2R,4S,5R)5-винил-хинуклидин-2-ил]метанол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле, мало растворим метаноле.

$[\alpha]_{20}^{20}$ около +260. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в этаноле безводном Р.

Температура плавления около 172 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Хинидина сульфат. $C_{40}H_{50}N_4O_8S \cdot 2H_2O$. (M_r 783). [6591-63-5]. Бис[(S)-[(2R,4S,5R)-5-этинил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил]](6-меток-сихинолин-4-ил)метанол]сульфатадигидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{40}H_{50}N_4O_8S$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или шелковистые бесцветные иглы.

Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и в 96% этаноле, практически нерастворим в ацетоне.

Хинин. $C_{20}H_{24}N_2O_2$. (M_r 324,4). [130-95-0]. (R)-(6-Метоксихинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винил-хинуклидин-2-ил]метанол.

Микрокристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде, мало растворим в кипящей воде, очень легко растворим в этаноле безводном.

$[\alpha]_{20}^{20}$ около -167. Определение проводят, используя раствор 10 г/л в этаноле безводном Р.

Температура плавления около 175 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Хинина гидрохлорид. $C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 2H_2O$. (M_r 396,9). [6119-47-7]. (R)-[(2S,4S,5R)-5-Этенил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил)метанола гидрохлорида дигидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белые или почти белые или бесцветные, тонкие, шелковистые иглы, часто в кластерах.

Растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Хининасульфат. $C_{40}H_{50}N_4O_8S \cdot 2H_2O$. (M_r 783). [6119-70-6].

Алкалоидные моносульфаты, выраженные в виде бис[(R)-[(2S,4S,5R)-5-этенил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил)метанол]сульфата дигидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_{40}H_{50}N_4O_8S$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или тонкие, бесцветные иглы.

Малорастворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде и 96% этаноле.

Хлоралгидрат. $C_2H_3Cl_3O_2$. (M_r 165,4). [302-17-0]. 2,2,2-Трихлорэтан-1,1-диол.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_2H_3Cl_3O_2$.

Бесцветные прозрачные кристаллы.

Очень хорошо растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Хлоралгидрата раствор.

Раствор 80 г в 20 мл воды Р.

Хлорамин. $C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$. (M_r 281,7). [7080-50-4]. Тригидрат N-хлор-4-метилбензол-сульфонимидата натрия.

Содержит не менее 98,0% и не более 103,0% $C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3H_2O$.

Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета.

Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Хлорамина раствор.

Раствор 20 г/л.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хлорамина раствор Р1.

Раствор 0,1 г/л хлорамина Р. Готовят непосредственно перед использованием.

Хлорамина раствор Р2.

Раствор 0,2 г/л хлорамина Р.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хлоранилин. C_6H_6ClN . (M_r 127,6). [106-47-8]. 4-Хлоранилин.

Кристаллы. Растворим в горячей воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 71 °С.

Хлорацетанилид. C_8H_8ClNO . (M_r 169,6). [539-03-7]. 4'-Хлорацетанилид.

Кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 178 °С.

4-Хлорбензолсульфонамид. $C_6H_6ClNO_2S$. (M_r 191,6). [98-64-6].

Порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления около 145 °С.

Хлорбутанол. $C_4H_7Cl_3O$. (M_r 177,5). [57-15-8]. 1,1,1-Трихлор-2-метилпропан-2-ол-1.

Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% $C_4H_7Cl_3O$ в пересчете на безводную субстанцию.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко сублимируется.

Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле, растворим в 85% глицерине.

Температура плавления около 95 °С (без предварительного высушивания).

Хлорная кислота. $HClO_4$. (M_r 100,5). [7601-90-3].

Содержит не менее 70,0% (м/м) и не более 73,0% (м/м) $HClO_4$.

Прозрачная бесцветная жидкость. Легко смешивается с водой.

d_{20}^{20} около 1,7.

Количественное определение. К 2,50 г хлорной кислоты прибавляют 50 мл воды Р и титруют 1 М раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового красного Р.

1 мл 1 М раствора натрия гидроксида соответствует 100,5 мг $HClO_4$.

Хлорной кислоты раствор.

8,5 мл хлорной кислоты Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Хлороводородная кислота. HCl . (M_r 36,46). [7647-01-0].

Содержит не менее 35,0% (м/м) и не более 39,0% (м/м) HCl .

Прозрачная бесцветная дымящая жидкость.

Смешивается с водой.

d_{20}^{20} около 1,18.

2 М хлороводородная кислота.

206,0 г хлороводородной кислоты Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

3 М хлороводородная кислота.

309,0 г хлороводородной кислоты Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

6 М хлороводородная кислота.

618,0 г хлороводородной кислоты Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Хлороводородная кислота Р1.

Содержит 250 г/л HCl.

70 г хлороводородной кислоты Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Хлороводородная кислота бромированная.

К 100 мл хлороводородной кислоты Р прибавляют 1 мл раствора брома Р.

Хлороводородная кислота в метаноле.

4,0 мл хлороводородной кислоты Р доводят метанолом Р2 до объема 1000,0 мл.

Хлороводородная кислота в этаноле.

5,0 мл 1 М хлороводородной кислоты доводят 96% этанолом Р до объема 500,0 мл.

Хлороводородная кислота разбавленная.

Содержит 73 г/л HCl.

20 г хлороводородной кислоты Р доводят водой Р до объема 100 мл.

Хлороводородная кислота разбавленная Р1.

Содержит 0,37 г/л HCl.

1,0 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р доводят водой Р до объема 200,0 мл.

Хлороводородная кислота разбавленная Р2.

30 мл 1 М раствора хлороводородной кислоты доводят водой Р до объема 1 л; рН раствора 1,6 +/- 0,1.

Хлороводородная кислота, свободная от свинца.

Должна выдерживать требования для хлороводородной кислоты Р и следующее дополнительное испытание.

Свинец (2.1.2.21, метод I). Не более 20 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии.

Испытуемый раствор. 200 г хлороводородной кислоты помещают в кварцевый тигель, испаряют почти досуха, к полученному остатку прибавляют 5 мл азотной кислоты, приготовленной дистилляцией азотной кислоты Р при температуре ниже температуры кипения, и выпаривают досуха. К полученному остатку прибавляют 5 мл азотной кислоты, приготовленной дистилляцией азотной кислоты Р при температуре ниже температуры кипения.

Растворы сравнения. Готовят растворы сравнения, используя стандартный раствор ионов свинца ($0,1 \text{ ppm Pb}^{2+}$) Р, разбавленный кислотой азотной, приготовленной дистилляцией азотной кислоты Р при температуре ниже температуры кипения.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 220,35 нм.

Хлороводородная кислота, свободная от тяжелых металлов.

Должна выдерживать требования для хлороводородной кислоты Р и тяжелых металлов, концентрация которых не должна превышать нижеуказанные:

As не более 0,005 ppm.

Cd не более 0,003 ppm.

Cu не более 0,003 ppm.

Fe не более 0,05 ppm.

Hg не более 0,005 ppm.

Ni не более 0,004 ppm.

Pb не более 0,001 ppm.

Zn не более 0,005 ppm.

Хлороводородная кислота разбавленная, свободная от тяжелых металлов.

Должна выдерживать требования для хлороводородной кислоты разбавленной Р и тяжелых металлов, концентрация которых не должна превышать нижеуказанные:

As не более 0,005 ppm.

Cd не более 0,003 ppm.

Cu не более 0,003 ppm.

Fe не более 0,05 ppm.

Hg не более 0,005 ppm.

Ni не более 0,004 ppm.

Pb не более 0,001 ppm.

Zn не более 0,005 ppm.

2-Хлор-2-дезоксид-Д-глюкоза. $C_6H_{11}ClO_5$. (M_r 198,6). [14685-79-1].

Кристаллы белого или почти белого цвета. Очень гигроскопичный порошок. Растворим в воде и диметилсульфоксиде, практически не растворим в 96% этаноле.

2-Хлор-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид. $C_{10}H_{12}ClNO$. (M_r 197,7). [1131-01-7].

3-Хлор-2-метиланилин. C_7H_8ClN . (M_r 141,6). [87-60-5]. 6-Хлор-2-толуидин.

Не смешивается с водой, мало растворим в этаноле безводном.

d_{20}^{20} около 1,171.

n_D^{20} около 1,587.

Температура кипения около 115 °С.

Температура плавления около 2 °С.

2-Хлорникотиновая кислота. $C_6H_4ClNO_2$. (M_r 157,6). [2942-59-8]. 2-Хлорпиридин-3-карбоновая кислота.

Порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления около 177 °С.

Содержит не менее 95% $C_6H_4ClNO_2$.

2-Хлор-4-нитроанилин. $C_6H_5ClN_2O_2$. (M_r 172,6). [121-87-9].

Кристаллический порошок желтого цвета. Легко растворим в метаноле.

Температура плавления около 107 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

2-Хлор-5-нитробензойная кислота. $C_7H_4ClNO_4$. (M_r 201,6). [2516-96-3].

Температура плавления от 165 °С до 168 °С.

Хлорогеновая кислота. $C_{16}H_{18}O_9$. (M_r 354,3). [327-97-9]. (1S,3R,4R,5R)-3-[(3,4-Дигидроксициннамоил)окси]-1,4,5-три-гидрокси-циклогексанкарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Легко растворима в кипящей воде, ацетоне и 96% этаноле.

d_D^{25} около -35,2.

Температура плавления около 208 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Сухой экстракт листьев беладонны, стандартизованный в условиях, описанных в Идентификации А; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно пятно.

Хлорогеновая кислота, используемая для жидкостной хроматографии, должна дополнительно выдерживать следующие испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Листья артишока.

Содержание должно быть не менее 97,0%.

Хлороформ. $CHCl_3$. (M_r 119,4). [67-66-3]. Трихлорметан.

Прозрачная бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 1,475 до 1,481.

Температура кипения около 60 °С.

Этанол. От 0,4% (м/м) до 1,0% (м/м).

Хлороформ подкисленный.

К 100 мл хлороформа Р прибавляют 10 мл хлороводородной кислоты Р, встряхивают, отстаивают и разделяют 2 слоя.

Хлороформ, свободный от этанола.

200 мл хлороформа Р промывают водой Р, встряхивая с четырьмя порциями по 100 мл. Сушат над 20 г натрия сульфата безводного Р в течение 24 ч. Фильтрат перегоняют над 10 г натрия сульфата безводного Р, отбрасывая первые 20 мл отгона.

Готовят непосредственно перед использованием.

Хлороформ, стабилизированный амиленом. CHCl_3 . (M_r 119,4).

Прозрачная бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Вода. Не более 0,05%.

Остаток после выпаривания. Не более 0,001%.

Минимальное пропускание (2.1.2.24). Определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р:

не менее 50% при длине волны 255 нм,

не менее 80% при длине волны 260 нм,

не менее 98% при длине волны 300 нм.

Количественное определение. Не менее 99,8% CHCl_3 .

Определение проводят методом газовой хроматографии.

Хлорплатиновая кислота. $\text{H}_2\text{Cl}_6\text{Pt}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (M_r 517,9). [18497-13-7]. Гексахлорплатиновой (IV) кислоты гексагидрат.

Содержит не менее 37,0% (м/м) платины (A_r 195,1).

Кристаллы или кристаллическая масса коричневатого-красного цвета. Очень легко растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Количественное определение. 0,200 г кислоты хлорплатиновой прокаливают при температуре 900 +/- 50 °С до постоянной массы и взвешивают остаток (платины).

Хранят в защищенном от света месте.

3-Хлорпропан-1,2-диол. $\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$. (M_r 110,5). [96-24-2].

Бесцветная жидкость. Растворим в воде, 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 1,322.

n_D^{20} около 1,480.

Температура кипения около 213 °С.

5-Хлорсалициловая кислота. $C_7H_5ClO_3$. (M_r 172,6). [321-14-2].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворима в метаноле.

Температура плавления около 173 °С.

Хлортиазид. $C_7H_6ClN_3O_4S_2$. (M_r 295,7). [58-94-6]. 6-Хлор-2Н-1,2,4-бензотиадизин-7-сульфонамид-1,1-диоксид.

Содержит не менее 98,0% $C_7H_6ClN_3O_4S_2$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в 96% этаноле, растворим в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Хлортриметилсилан. C_3H_9ClSi . (M_r 108,6). [75-77-4].

Прозрачная бесцветная жидкость, дымящаяся на воздухе.

d_{20}^{20} около 0,86.

n_D^{20} около 1,388.

Температура кипения около 57 °С.

Хлоруксусная кислота. $C_2H_3ClO_2$. (M_r 94,5). [79-11-8].

Бесцветные или белого, или почти белого цвета кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворима в воде, растворима в 96% этаноле.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Хлорфенол. C_6H_5ClO . (M_r 128,6). [106-48-9]. 4-Хлорфенол.

Бесцветные или почти бесцветные кристаллы. Мало растворим в воде, очень легко растворим в 96% этаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Температура плавления около 42 °С.

2-Хлорэтанол. C_2H_5ClO . (M_r 80,5). [107-07-3.]

Бесцветная жидкость. Растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 1,197.

n_D^{20} около 1,442.

Температура кипения около 130 °С.

Температура плавления около $-89\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2-Хлорэтанола раствор.

125 мг 2-хлорэтанола Р растворяют в 2-пропаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 50 мл. 5 мл полученного раствора доводят 2-пропанолом Р до объема 50 мл.

Хлорэтиламина гидрохлорид. $\text{C}_2\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$. (M_r 116,0). [870-24-6]. 2-Хлорэтанамина гидрохлорид.

Температура плавления около $145\text{ }^{\circ}\text{C}$.

(2-Хлорэтил)диэтиламина гидрохлорид. $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$. (M_r 172,1). [869-24-9].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в метиленхлориде, практически не растворим в гексане.

Температура плавления около $211\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Холестерин. $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$. (M_r 386,7). [57-88-5].

Содержит не менее 95,0% холест-5-ен-3 β -ола и не менее 97,0% и не более 103,0% стеролов в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в ацетоне и в 96% этаноле. Чувствителен к свету.

Холина хлорид. $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClNO}$. (M_r 139,6). [67-48-1].

(2-Гидроксиэтил)триметиламмония хлорид.

Кристаллы, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде и 96% этаноле.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Суксаметония хлорид, используя 5 мкл раствора 0,2 г/л в метаноле Р; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Хрома трихлорид гексагидрат.

$[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 266,5). [10060-12-5].

Кристаллический порошок темно-зеленого цвета, гигроскопичен.

Хранят в сухом месте, защищая от действия окислителей.

Хрома (VI) оксид. CrO_3 . (M_r 100,0). [1333-82-0]. Оксид хрома (VI).

Игольчатые кристаллы или гранулы темного коричневатого-красного цвета, расплывающиеся на воздухе. Очень легко растворим в воде.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Хромазуrol S. $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{Na}_3\text{O}_9\text{S}$. (M_r 605). [1667-99-8]. Тринатрия 5-[(3-карбоксилато-5-метил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)(2,6-дихлор-3-сульфонатофенил)метил]-2-гидрокси-3-

метилбензоат.

Показатель Шульца N 841.

Цветной индекс (С. I.) N 43825.

Порошок коричневатого-черного цвета. Растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

Хрома-калия сульфат. $\text{CrK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. (M_r 499,4). [7788-99-0]. Хромовые квасцы.

Крупные кристаллы фиолетово-красного или черного цвета. Легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Хромовая смесь.

Насыщенный раствор хрома (VI) оксида Р в серной кислоте Р.

Хромовый темно-синий. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{Na}_2\text{O}_9\text{S}_2$. (M_r 518,8). [1058-92-0]. Динатрия 2-[(5-хлор-2-оксифенил)азо]-1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфонат. Кислотный хромовый темно-синий. Кислотный синий 13.

Темно-коричневый или черный порошок. Легко растворим в воде.

Хромового темно-синего индикаторная смесь.

0,25 г хромового темно-синего Р и 25 г натрия хлорида Р растирают в ступке и перемешивают.

Хромового темно-синего раствор.

0,5 г хромового темно-синего Р растворяют в 10 мл аммиачного буферного раствора с рН 10,0 Р и доводят 95% (об/об) этанолом до объема 100 мл.

Срок хранения 1 мес.

Хромотроп IIВ. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_3 \text{Na}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$. (M_r 513,4). [548-80-1]. Динатрия 4,5-дигидрокси-3-(4-нитрофенилазо)нафталин-2,7-дисульфонат.

Показатель Шульца N 67.

Цветной индекс (С. I.) N 16575.

Порошок красновато-коричневого цвета. Растворим в воде с образованием желтовато-красного раствора, практически не растворим в 96% этаноле.

Хромотропа II В раствор.

Раствор 0,05 г/л в серной кислоте Р.

Хромотроповой кислоты натриевая соль.

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (M_r 400,3). [5808-22-0]. Динатрия 4,5-дигидрокси-нафталин-2,7-дисульфоната дигидрат. Динатрия 1,8-дигидрокси-нафталин-3,6-дисульфоната дигидрат.

Показатель Шульца N 1136.

Порошок желтовато-белого цвета. Растворима в воде, практически не растворима в 96% этаноле.

Хромогенный субстрат P1.

N- α -бензилоксикарбонил-D-аргинил-L-глицил-L-аргинил-4-нитроанилида дигидрохлорид растворяют в воде Р до получения 0,003 М раствора. Перед использованием разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана эдетат с рН 8,4 Р до получения 0,0005 М раствора.

Хромогенный субстрат P2.

D-фенилаланил-L-пипеколил-L-аргинин-4-нитроанилида дигидрохлорид растворяют в воде Р до получения 0,003 М раствора. Перед использованием разводят буферным раствором трис(гидроксиметил)аминометана эдетат с рН 8,4 Р до получения 0,0005 М раствора.

Цезия хлорид. CsCl. (M_r 168,4). [7647-17-8]. Хлорид цезия.

Порошок белого или почти белого цвета. Очень легко растворим в воде, легко растворим в метаноле, практически не растворим в ацетоне.

Целлюлоза для хроматографии. [9004-34-6].

Мелкий гомогенный порошок белого или почти белого цвета со средним размером частиц менее 30 мкм.

Приготовление тонкого слоя. 15 г суспендируют в 100 мл воды Р и гомогенизируют на электромешалке в течение 60 с. Тщательно очищенные пластины покрывают слоем толщиной 0,1 мм, используя прибор для нанесения. Сушат на воздухе.

Целлюлоза для хроматографии P1.

Микрокристаллическая целлюлоза.

Приготовление тонкого слоя. 25 г целлюлозы суспендируют в 90 мл воды Р и гомогенизируют на электромешалке в течение 60 с. Тщательно очищенные пластины покрывают слоем толщиной 0,1 мм, используя прибор для нанесения. Сушат на воздухе.

Целлюлоза для хроматографии F₂₅₄.

Микрокристаллическая целлюлоза F₂₅₄. Тонкий гомогенный порошок белого или почти белого цвета со средним размером частиц менее 30 мкм, содержащий флуоресцентный индикатор с максимальной интенсивностью при длине волны 254 нм.

Приготовление тонкого слоя. 25 г суспендируют в 100 мл воды Р и гомогенизируют на электромешалке в течение 60 с. Тщательно очищенные пластины покрывают слоем толщиной 0,1 мм, используя прибор для нанесения. Сушат на воздухе.

Церия нитрат. Ce(NO₃)₃·6H₂O. (M_r 434,3). [10294-41-4]. Тринитрата церия гексагидрат.

Кристаллический порошок от бесцветного до слабо-желтого цвета. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Церия сульфат. Ce(SO₄)₂·4H₂O. (M_r 404,3). [10294-42-5]. Сульфата церия (IV) тетрагидрат.

Кристаллический порошок или кристаллы желтого или оранжево-желтого цвета. Очень мало растворим в воде, медленно растворим в разбавленных кислотах.

Цетилтриметиламмония бромид. C₁₉H₄₂BrN. (M_r 364,5). [57-09-0]. Цетримония бромид. N-Гексадецил-N,N,N-триметиламмония бромид.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления около 240 °С.

Цетримид. [8044-71-1].

Состоит из триметилтетрадециламмония бромиды и может содержать незначительные количества додецил- и гексадецилтриметиламмония бромиды.

Содержит не менее 96,0% и не более 101,0% алкилтриметиламмония бромидов, рассчитанных как $C_{17}H_{38}BrN$ (M_r 336,4) в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый, объемный, сыпучий порошок.

Легко растворим в воде и в спирте.

Цетиловый спирт. $C_{16}H_{34}O$. (M_r 242,4). [36653-82-4]. Гексадекан-1-ол.

Содержит не менее 95,0% $C_{16}H_{34}O$.

Температура плавления около 48 °С.

Цианобромида раствор. [506-68-3].

К бромной воде Р прибавляют по каплям при охлаждении 0,1 М раствор аммония тиоцианата до исчезновения желтой окраски.

Готовят непосредственно перед использованием.

Цианогуанидин. $C_2H_4N_4$. (M_r 84,1). [461-58-5]. Дициандиамид.

1-Цианогуанидин.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Умеренно растворим в воде и 96% этаноле, практически не растворим в метилхлориде.

Температура плавления около 210 °С.

Цианокобаламин. $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$. (M_r 1355). [68-19-9]. (-(5,6-Диметилбензимидазол-1-ил)кобамида цианид).

Содержит не менее 96,0% и не более 102,0% $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ в пересчете на сухую субстанцию. Получен путем ферментации.

Кристаллический порошок темно-красного цвета или темно-красные кристаллы.

Умеренно растворим в воде и 96% этаноле, практически не растворим в ацетоне. Безводная субстанция очень гигроскопична.

Цианоуксусная кислота. $C_3H_3NO_2$. (M_r 85,1). [372-09-8].

Гигроскопические кристаллы белого или желтовато-белого цвета. Хорошо растворима в воде.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Циклогексан. C_6H_{12} . (M_r 84,2). [110-82-7].

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с органическими растворителями.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 0,78.$$

Температура кипения около 80,5 °С.

Циклогексан, используемый в спектрофотометрии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Оптическую плотность (2.1.2.24) определяют, используя в качестве компенсационной жидкости воду Р.

Не более 0,35 при длине волны 220 нм,

не более 0,16 при длине волны 235 нм,

не более 0,05 при длине волны 240 нм,

не более 0,01 при длине волны 250 нм.

Циклогексан Р1.

Должен выдерживать требования для циклогексана Р и следующее дополнительное требование.

Интенсивность поглощения, измеренная при длине волны 460 нм (при облучении пучком света с длиной волны 365 нм), не должна быть интенсивнее поглощения раствора 0,002 ppm хинина Р в 0,05 М растворе серной кислоты.

Циклогексиламин. $C_6H_{13}N$. (M_r 99,2). [108-91-8].

Бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с наиболее распространенными растворителями.

$$n_D^{20} \text{ около } 1,460.$$

Температура кипения от 134 °С до 135 °С.

Циклогексиленидинитрилтетрауксусная кислота. $C_{14}H_{22}N_2O_8, H_2O$. (M_r 364,4). транс-Циклогексиленидинитрил-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Температура плавления около 204 °С.

3-Циклогексилпропановая кислота. $C_9H_{16}O_2$. (M_r 156,2). [701-97-3].

Бесцветная жидкость.

$$d_{20}^{20} \text{ около } 0,998.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,4648.$$

Температура кипения около 130 °С.

α -Циклодекстрин. $C_{36}H_{60}O_{30}$. (M_r 972). [10016-20-3].
Циклогексакис(14)-(α -D-глюкопиранозил). Цикломальтогексаоза. Альфадекс.

β -Циклодекстрин. $[C_6H_{10}O_5]_7$. (M_r 1135). [7585-39-9].

Циклогептакис(14)-(α -D-глюкопиранозил) (цикломальтогептаоза или β -циклодекстрин).

Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% $[C_6H_{10}O_5]_7$ в пересчете на сухую субстанцию.

Аморфный или кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

Умеренно растворим в воде и в пропиленгликоле, практически нерастворим в этаноле безводном и в метиленхлориде.

β -Циклодекстрин для хиральной хроматографии модифицированный.

30% раствор 2,3-ди-*O*-этил-6-*O*-трет-бутилдиметил-силил- β -циклодекстрина в поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксане Р.

β -Циклодекстрин для хиральной хроматографии модифицированный Р1.

30% раствор 2,3-ди-*O*-ацетил-6-*O*-трет-бутилсилил- β -циклодекстрина в поли(диметил)(85)(дифенил)(15)силоксане Р.

n-Цимен. $C_{10}H_{14}$. (M_r 134,2). [99-87-6]. 1-Изопропил-4-метилбензол.

Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,858.

n_D^{20} около 1,4895.

Температура кипения от 175 °С до 178 °С.

n-Цимен, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в условиях, указанных в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной, используя *n*-цимен в качестве испытуемого раствора.

Содержание *n*-цимена, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 96,0%.

Цинарин. $C_{25}H_{24}O_{12}$. (M_r 516,4). [30964-13-7]. (1α , 3α , 4α , 5β)-1,3-Бис[[3-(3,4-дигидроксифенил)-1-оксо-2-пропенил]-окси]4,5-дигидроксициклогексанкарбоновая кислота.

Аморфная масса белого или почти белого цвета, без запаха.

Цинеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,3). [470-82-6]. 1,8-Цинеол. Эвкалиптол. 1,8-Эпокси-*n*-ментан.

Бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде. Смешивается с этанолом

безводным.

d_{20}^{20} от 0,922 до 0,927.

n_D^{20} от 1,456 до 1,459.

Температура затвердевания (2.1.2.17). От 0 °С до 1 °С.

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 174 °С до 177 °С.

Фенол. 1 г встряхивают с 20 мл воды Р. После разделения слоев к 10 мл водного слоя прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида Р1. Раствор не должен окрашиваться в фиолетовый цвет.

Терпентинное масло. 1 г цинеола растворяют в 5 мл 90% этанола (об/об) Р, по каплям прибавляют свежеприготовленную бромную воду Р. Для получения желтого окрашивания, не исчезающего в течение 30 мин, должно быть израсходовано не более 0,5 мл.

Остаток после выпаривания. Не более 0,05%.

К 10,0 мл прибавляют 25 мл воды Р, выпаривают на водяной бане, остаток сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С.

Цинеол, применяемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло мяты перечной, используя цинеол в качестве испытуемого раствора.

Содержание цинеола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

1,4-Цинеол. $C_{10}H_{18}O$. (M_r 154,3). [470-67-7]. 1-Метил-4-(1-метилэтил)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан. 1-Изопропил-4-метил-7-оксабицикло[2.2.1]гептан.

Бесцветная жидкость.

d_4^{20} около 0,900.

n_D^{20} около 1,445.

Температура кипения около 173 °С.

Цинк. Zn. (A_r 65,4). [7440-66-6].

Содержит не менее 99,5% Zn.

Цилиндры, гранулы, шарики серебристо-белого цвета или стружка с синим блеском.

Мышьяк (2.1.4.2, метод А). Не более 0,2 ppm. 5,0 г цинка растворяют в смеси 15 мл кислоты хлороводородной Р и 25 мл воды Р.

Цинк активированный.

Цинк в виде цилиндров или шариков помещают в коническую колбу, прибавляют

достаточное количество 50 ppm раствора кислоты хлорплатиновой Р, чтобы полностью покрыть металл, через 10 мин металл промывают водой, удаляют воду и тотчас сушат.

Мышьяк. К 5 г цинка активированного прибавляют 15 мл кислоты хлороводородной Р, 25 мл воды. Р, 0,1 мл раствора олова (II) хлорида Р и 5 мл раствора калия йодида Р. Далее поступают, в соответствии указаниям в испытании на мышьяк (2.1.4.2, метод А). На ртутно-бромидной бумаге Р не должно наблюдаться окрашивания.

Активность. Повторяют испытание на мышьяк, используя те же реактивы, прибавляют раствор, содержащий 1 мкг мышьяка. На ртутно-бромидной бумаге Р появляется заметное окрашивание.

Цинка ацетат. $(C_2H_3O_2)_2Zn \cdot 2H_2O$. (M_r 219,5). [5970-45-6]. Ацетата цинка дигидрат.

Блестящие кристаллы белого или почти белого цвета, слегка выветривающиеся на воздухе. Легко растворим в воде, растворим в 96% этаноле. При температуре 100 °С теряет кристаллизационную воду.

d_{20}^{20} около 1,735.

Температура плавления около 237 °С.

Цинка ацетата раствор.

5,9 г цинка ацетата Р растворяют при перемешивании в смеси 600 мл воды Р и 150 мл уксусной кислоты ледяной Р. При перемешивании прибавляют 150 мл раствора аммиака концентрированного Р, охлаждают до комнатной температуры и доводят рН раствором аммиака Р до значения 6,4, доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Цинка оксид. ZnO. (M_r 81,4). [1314-13-2]. Оксид цинка.

Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% ZnO в пересчете на прокаленную субстанцию.

Мягкий аморфный порошок белого или слегка желтовато-белого цвета, свободный от твердых частиц.

Практически не растворим в воде и 96% этаноле, растворяется в разбавленных минеральных кислотах.

Цинка порошок. Zn. (A_r 65,4). [7440-66-6].

Содержит не менее 90,0% Zn (A_r 65,4).

Очень мелкий порошок серого цвета. Растворим в хлороводородной кислоте разбавленной Р.

Цинка сульфат. $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$. (M_r 287,5). [7446-20-0]. Сульфата цинка гептагидрат.

Содержит не менее 99,0% и не более 104,0% $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные прозрачные кристаллы. Выветривается на воздухе.

Очень легко растворим в воде, практически не растворим в 96% этаноле.

Цинка хлорид. $ZnCl_2$. (M_r 136,3). [7646-85-7]. Хлорид цинка.

Содержит не менее 95,0% и не более 100,5% $ZnCl_2$.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или белые палочки. Расплывается на воздухе.

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и глицерине.

Цинка хлорида раствор в кислоте муравьиной.

20 г цинка хлорида Р растворяют в 80 г раствора 850 г/л кислоты муравьиной безводной Р.

Цинка хлорида раствор йодированный.

20 г цинка хлорида Р и 6,5 г калия йодида Р растворяют в 10,5 мл воды Р, прибавляют 0,5 г йода Р и встряхивают в течение 15 мин. При необходимости фильтруют.

Хранят в защищенном от света месте.

Цинка йодида и крахмала раствор.

К раствору 2 г цинка хлорида Р в 10 мл воды Р прибавляют 0,4 г крахмала растворимого Р и нагревают до растворения крахмала. После охлаждения до комнатной температуры прибавляют 1,0 мл бесцветного раствора, содержащего 0,10 г цинка Р в виде опилок и 0,2 г йода Р в воде Р, доводят объем раствора водой Р до 100 мл, фильтруют.

Хранят в защищенном от света месте.

Испытание на чувствительность. 0,05 мл раствора натрия нитрита Р доводят водой Р до объема 50 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 0,1 мл серной кислоты разбавленной Р и 0,05 мл приготовленного раствора цинка йодида и крахмала и смешивают; раствор окрашивается в синий цвет.

Цинхонидин. $C_{19}H_{22}N_2O$. (M_r 294,4). [485-71-2]. (R)-(Хинол-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде и петролейном эфире, умеренно растворим в 96% этаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ от -105 до -110. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в 96% этаноле Р.

Температура плавления около 208 °С с разложением.

Хранят в защищенном от света месте.

Цинхонин. $C_{19}H_{22}N_2O$. (M_r 294,4). [118-10-5]. (S)-(Хинол-4-ил)[(2R,4S,5R)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанол.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 96% этаноле и метаноле.

$[\alpha]_D^{20}$ от +225 до +230. Определение проводят, используя раствор 50 г/л в 96% этаноле Р.

Температура плавления около 263 °С.

Хранят в защищенном от света месте.

Цирконила нитрат. Основная соль, соответствующая примерно формуле $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$. [14985-18-3].

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Гигроскопичен, растворим в воде. Водный раствор прозрачный или слегка опалесцирующий.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Цирконила нитрата раствор.

Раствор 1 г/л в смеси растворителей вода Р - хлороводородная кислота Р (40:60).

Цирконила хлорид. Основная соль, соответствующая примерно формуле $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$. [15461-27-5].

Содержит не менее 96,0% $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$.

Кристаллический порошок или кристаллы белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде и 96% этаноле.

Количественное определение. 0,600 г растворяют в смеси 5 мл азотной кислоты Р и 50 мл воды Р, прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 3 мл раствора дибутылфталата Р, взбалтывают и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до красновато-желтого окрашивания, используя в качестве индикатора 2 мл раствора железа (III) аммония сульфата Р2.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 16,11 мг $ZrCl_2O \cdot 8H_2O$.

L-Цистеин. $C_3H_7NO_2S$. (M_r 121,1). [52-90-4].

Порошок. Легко растворим в воде, 96% этаноле и уксусной кислоте, практически не растворим в ацетоне.

Цистеина гидрохлорид. $C_3H_8ClNO_2S \cdot H_2O$. (M_r 175,6). [7048-04-6]. (2R)-2-Амино-3-сульфанилпропановой кислоты гидрохлорида моногидрат.

Содержит не менее 98,5% и не более 101,0% $C_3H_8ClNO_2S \cdot H_2O$ в пересчете на сухую субстанцию.

Продукт ферментации или гидролиза белков.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

L-Цистин. $C_6H_{12}N_2O_4S_2$. (M_r 240,3). [56-89-3].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде и 96% этаноле, растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

$[\alpha]_D^{20}$ от -218 до -224. Определение проводят в 1 М хлороводородной кислоте.

Температура плавления 250 °С с разложением.

Цитраль. $C_{10}H_{16}O$. (M_r 152,2). [5392-40-5].

Смесь (2E) и (2Z)-3,7-Диметилокта-2,6-диенала.

Жидкость светло-желтого цвета. Практически не растворима в воде, смешивается с 96% этанолом и глицерином.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄P. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 1 г/л в толуоле Р. Хроматографируют, используя систему растворителей этилацетат Р - толуол Р (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. Просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Цитраль, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Цитронеллы масло.

Содержание цитраля (нераль + гераниаль), рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Цитрированная плазма кролика.

У кролика, не принимавшего пищу в течение 12 ч, отбирают кровь внутрисердечной пункцией, используя пластиковый шприц с иглой N 1, содержащий соответствующий объем раствора 38 г/л натрия цитрата Р, так, чтобы конечное соотношение объемов раствора натрия цитрата и крови составляло 1:9. Отделяют плазму центрифугированием при ускорении от 1500g до 1800g и температуре от 15 °С до 20 °С в течение 30 мин.

Хранят при температуре от 0 °С до 6 °С.

Срок хранения 4 ч с момента отбора крови.

Цитронеллаль. C₁₀H₁₈O. (M_r 154,3). [106-23-0]. 3,7-Диметил-6-октаналь.

Очень мало растворим в воде, растворим в 96% этаноле.

d_4^{20} от 0,848 до 0,856.

n_D^{20} около 1,446.

Цитронеллаль, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Цитронеллы масло.

Содержание цитронеллала, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Цитронеллилацетат. C₁₂H₂₂O₂. (M_r 198,3). [150-84-5]. 3,7-Диметил-6-октен-1-илацетат.

d_4^{20} 0,890.

n_D^{20} около 1,443.

Температура кипения 229 °С.

Цитронеллиацетат, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Цитронеллы масло.

Содержание цитронеллиацетата, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Цитронеллол. $C_{10}H_{20}O$. (M_r 156,3). [106-22-9]. 3.7-Диметил-окт-6-ен-1-ол.

Бесцветная прозрачная жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

$$d_4^{20} 0,857.$$

$$n_D^{20} \text{ около } 1,456.$$

Температура кипения от 220 °С до 222 °С.

Цитронеллол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Цитронеллы масло.

Содержание цитронеллола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 95,0%.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

Цитроптен. $C_{11}H_{10}O_4$. (M_r 206,2). [487-06-9]. Лиметтин. 5,7-Диметокси-2Н-1-бензопиран-2-он.

Игольчатые кристаллы. Практически не растворим в воде и петролейном эфире, легко растворим в ацетоне и 96% этаноле.

Температура плавления около 145 °С.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26), используя в качестве тонкого слоя силикагель GF₂₅₄P. На хроматографическую пластинку наносят 10 мкл раствора 1 г/л в толуоле Р. Хроматографируют, используя систему растворителей этилацетат Р - толуол Р (15:85). Когда фронт растворителей пройдет 15 см, пластинку вынимают из камеры и сушат на воздухе. Просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. На полученной хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Щавелевая кислота. $C_2H_2O_4 \cdot 2H_2O$. (M_r 126,1). [6153-56-6]. Этандикарбоновой кислоты дигидрат.

Кристаллы белого или почти белого цвета. Растворима в воде, легко растворима в 96% этаноле.

Щавелевой кислоты и серной кислоты раствор.

Раствор 50 г/л щавелевой кислоты Р в охлажденной смеси равных объемов серной кислоты

Р и воды Р.

Эвгенол. $C_{10}H_{12}O_2$. (M_r 164,2). [97-53-0]. 4-Аллил-2-метоксифенол.

Бесцветная или бледно-желтого цвета маслянистая жидкость, под действием воздуха и света темнеет и становится более вязкой. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом, жирными и эфирными маслами.

d_{20}^{20} около 1,07.

Температура кипения около 250 °С.

Эвгенол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее дополнительное испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло гвоздичное, используя эвгенол в качестве испытуемого раствора.

Содержание эвгенола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Хранят в защищенном от света месте.

Эметина дигидрохлорид. $C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4 \cdot 5H_2O$. (M_r 644). [316-42-7]. (2S,3R,11bS)-2-[[[(1R)-6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]метил]-3-этил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-бензо[а]хинолизина дигидрохлорид.

Эметина гидрохлорида пентагидрат содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Легко растворим в воде и в спирте.

Эмодин. $C_{15}H_{10}O_5$. (M_r 270,2). [518-82-1]. 1,3,8-Тригидрокси-6-метилантрахинон.

Игольчатые кристаллы оранжево-красного цвета. Практически не растворим в воде, растворим в 96% этаноле и растворах гидроксидов щелочных металлов.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Корень ревеня. На хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Эритритол. $C_4H_{10}O_4$. (M_r 122,1). [149-32-6]. (2R,3S)-бутан-1,2,3,4-тетрол (мезоэритрит).

Содержит не менее 96,0% и не более 102,0% $C_4H_{10}O_4$ в пересчете на сухую субстанцию.

Белый или почти белый кристаллический порошок или сыпучие гранулы.

Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% этаноле.

Эрукамид. $C_{22}H_{43}O$. (M_r 337,6). [112-84-5]. (Z)-Докоз-13-еноамид.

Порошок желтоватого или белого цвета, или гранулы. Практически не растворим в воде, очень легко растворим в метиленхлориде, растворим в этаноле безводном.

Температура плавления около 70 °С.

Эскулин. $C_{15}H_{16}O_9 \cdot 1S$ H_2O . (M_r 367,3). [531-75-9].
6-(β -D-Глюкопиранозилокси)-7-гидрокси-2H-хромен-2-он .

Порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в воде и 96% этаноле, легко растворим в горячей воде и горячем 96% этаноле.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Элеутерококк; на хроматограмме должно обнаруживаться только одно основное пятно.

Эстрагол. $C_{10}H_{12}O$. (M_r 148,2). [140-67-0]. 1-Метокси-4-проп-2-енилбензол.

Жидкость. Смешивается с 96% этанолом.

n_D^{20} около 1,52.

Температура кипения около 216 °С.

Эстрагол, используемый в газовой хроматографии, должен выдерживать следующее испытание.

Количественное определение. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Масло анисовое, используя эстрагол в качестве испытуемого раствора.

Содержание эстрагола, рассчитанное методом внутренней нормализации, должно быть не менее 98,0%.

Эстрадиол. $C_{18}H_{24}O_2$. (M_r 272,4). [50-28-2]. Эстра-1,3,5(10)-триен-3,17 β -диол .
 β -Эстрадиол .

Призматические кристаллы, стабильные на воздухе. Практически не растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле, растворим в ацетоне и диоксане, умеренно растворим в растительных маслах.

Температура плавления от 173 °С до 179 °С.

17 α -Эстрадиол . $C_{18}H_{24}O_2$. (M_r 272,4). [57-91-0].

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы.

Температура плавления от 220 °С до 223 °С.

Эсцин. [6805-41-0].

Смесь родственных сапонинов, полученных из семян *Aesculus hippocastanum* L.

Очень мелкий аморфный порошок почти белого или слегка красноватого или желтоватого цвета.

Хроматография. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье Корень сенеги, используя 20 мкл раствора. После опрыскивания хроматограммы раствором анисового альдегида Р и нагревания на хроматограмме испытуемого раствора должно обнаруживаться основное пятно с R_f около 0,4.

Этанол. [64-17-5].

См. [Этанол безводный Р](#).

Этанол безводный. C₂H₆O. (M_r 46,07). [64-17-5].

Содержит при температуре 20 °С не менее 99,5% (об/об) C₂H₆O (99,2% м/м), рассчитанного по относительной плотности с использованием алкоголеметрических таблиц.

Бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость. Гигроскопична.

Смешивается с водой и метиленхлоридом.

Горит голубым бездымным пламенем.

Температура кипения около 78 °С.

Этанол Р1.

Должен выдерживать требования в частной фармакопейной статье Этанол безводный Р и следующее дополнительное испытание.

Метанол. Определение проводят методом газовой хроматографии ([2.1.2.27](#)).

Испытуемый раствор. Испытуемый этанол.

Раствор сравнения. 0,50 мл метанола безводного Р доводят испытуемым этанолом до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят испытуемым этанолом до объема 100,0 мл. Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 2 м x 2 мм, заполненная сополимером этилвинилбензол-дивинилбензола Р с размером частиц от 75 мкм до 100 мкм;

- газ-носитель азот для хроматографии Р;

- скорость потока 30 мл/мин;

- температура колонки 130 °С;

- температура устройства для ввода проб 150 °С;

- температура детектора 200 °С.

Вводят по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения поочередно три раза. После каждого хроматографирования нагревают колонку до температуры 230 °С в течение 8 мин. Интегрируют пик метанола.

Содержание метанола в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{a \cdot b}{c - b'}$$

где: а - содержание метанола в растворе сравнения в процентах;

в - площадь пика метанола на хроматограмме испытуемого раствора;

с - площадь пика метанола на хроматограмме раствора сравнения.

Этанол (96%). [64-17-5].

Содержит при температуре 20 °С не менее 95,1% (об/об) (92,6% м/м) и не более 96,9% (об/об) (95,2% м/м) C_2H_6O (M_r 46,07), рассчитанного по относительной плотности с использованием алкоголеметрических таблиц, и воды.

Бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость. Гигроскопичен.

Смешивается с водой и метилхлоридом.

Горит голубым бездымным пламенем.

Температура кипения около 78 °С.

Этанол (х% об/об).

Для получения раствора, в котором содержание этанола соответствует величине х, смешивают соответствующие объемы воды Р и 96% спирта Р, учитывая эффекты нагревания и уменьшения объема, сопровождающие приготовление такой смеси.

Этаноламин. C_2H_7NO . (M_r 61,1). [141-43-5]. 2-Аминоэтанол.

Прозрачная бесцветная вязкая гигроскопическая жидкость. Смешивается с водой и метанолом.

d_{20}^{20} около 1,04.

n_D^{20} около 1,454.

Температура плавления около 11 °С.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

Этилакрилат. $C_5H_8O_2$. (M_r 100,1). [140-88-5]. Этилпроп-2-эноат.

Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} около 0,924.

n_D^{20} около 1,406.

Температура кипения около 99 °С.

Температура плавления около -71 °С.

Этилацетат. $C_4H_8O_2$. (M_r 88,1). [141-78-6].

Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 0,901 до 0,904.

Температура кипения от 76 °С до 78 °С.

Этилацетат обработанный.

200 г сульфаминовой кислоты Р диспергируют в этилацетате Р и доводят тем же растворителем до объема 1000 мл. Полученную суспензию перемешивают в течение 3 сут и фильтруют через бумажный фильтр. Срок хранения 1 мес.

Этилбензол. C_8H_{10} . (M_r 106,2). [100-41-4].

Содержит не менее 99,5% (м/м) C_8H_{10} , определяют методом газовой хроматографии.

Прозрачная бесцветная жидкость. Практически не растворим в воде, растворим в ацетоне и 96% этаноле.

d_{20}^{20} около 0,87.

n_D^{20} около 1,496.

Температура кипения около 135 °С.

Этилбензоат. $C_9H_{10}O_2$. (M_r 150,2). [93-89-0].

Прозрачная бесцветная жидкость светопреломляющая жидкость. Практически не растворим в воде, смешивается с 96% этанолом и петролейным эфиром.

d_{20}^{20} около 1,050.

n_D^{20} около 1,506.

Температура кипения от 211 °С до 213 °С.

Этил-5-бромовалерат. $C_7H_{13}BrO_2$. (M_r 209,1). [14660-52-7]. Этил-5-бромпентаноат.

Прозрачная бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} около 1,321.

Температура кипения от 104 °С до 109 °С.

2-Этилгексан-1,3-диол. $C_8H_{18}O_2$. (M_r 146,2). [94-96-2].

Слегка маслянистая жидкость. Растворим в этаноле безводном, 2-пропаноле, пропиленгликоле и масле касторовом.

d_{20}^{20} около 0,942.

n_D^{20} около 1,451.

Температура кипения около 244 °С.

2-Этилгексановая кислота. $C_8H_{16}O_2$. (M_r 144,2). [149-57-5].

Бесцветная жидкость.

d_{20}^{20} около 0,91.

n_D^{20} около 1,425.

Родственные вещества. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27). Хроматографируют 1 мкл раствора, приготовленного следующим образом: 0,2 г кислоты 2-этилгексановой суспендируют в 5 мл воды Р, прибавляют 3 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и 5 мл гексана Р, встряхивают в течение 1 мин, после разделения слоев используют верхний слой. Проводят хроматографирование в соответствии с испытанием на кислоту 2-этил-гексановую, указанным в частной фармакопейной статье Амоксицилин натрия. Сумма площадей любых пиков, кроме основного и пика растворителя, не должна превышать 2,5% площади основного пика.

Этиленбис[3,3-ди(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутират]. [32509-66-3].

См. Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират] Р.

Этиленбис[3,3-ди(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил)бутират]. $C_{50}H_{66}O_8$. (M_r 795). [32509-66-3]. Этиленбис[3,3-ди(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутират].

Кристаллический порошок. Практически не растворим в воде и петролейном эфире, очень легко растворим в ацетоне и метаноле.

Температура плавления около 165 °С.

Этиленгликоль. $C_2H_6O_2$. (M_r 62,1). [107-21-1]. Этан-1,2-диол.

Содержит не менее 99,0% $C_2H_6O_2$.

Бесцветная, слегка вязкая гигроскопичная жидкость. Смешивается с водой и 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 1,113 до 1,115.

n_D^{20} около 1,432.

Температура плавления около -12 °С.

Температура кипения около 198 °С.

Кислотность. К 10 мл прибавляют 20 мл воды Р и 1 мл раствора фенолфталеина Р; окраска раствора должна измениться до розовой при прибавлении не более 0,15 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида.

Вода (2.1.5.12). Не более 0,2%.

Этиленгликоля монометилловый эфир. $C_3H_8O_2$. (M_r 76,1). [109-86-4]. 2-Метоксиэтанол.

Содержит не менее 99,0% $C_3H_8O_2$.

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,97.

n_D^{20} около 1,403.

Температура кипения около 125 °С.

Этиленгликоля моноэтиловый эфир. $C_4H_{10}O_2$. (M_r 90,1). [110-80-5]. 2-Этоксиэтанол.

Содержит не менее 99,0% $C_4H_{10}O_2$.

Прозрачная бесцветная жидкость. Смешивается с водой, ацетоном и 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,93.

n_D^{20} около 1,406.

Температура кипения около 135 °С.

Этилендиамин. $C_2H_8N_2$. (M_r 60,1). [107-15-3]. Этан-1,2-диамин.

Прозрачная бесцветная дымящаяся жидкость; имеет сильно щелочную реакцию.

Смешивается с водой и 96% этанолом.

Температура кипения около 116 °С.

(Этилендинитрил)тетрауксусная кислота. $C_{10}H_{16}N_2O_8$. (M_r 292,2). [60-00-4]. N,N-1,2-этандинилбис[N-(карбоксиметил)глицин]. Эдетовая кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Очень мало растворима в воде.

Температура плавления около 250 °С с разложением.

Этиленоксид. C_2H_4O . (M_r 44,05). [75-21-8]. Оксиран.

Бесцветный воспламеняющийся газ. Очень легко растворим в воде и этаноле безводном.

Температура сжижения около 12 °С.

Этиленоксида раствор.

Взвешивают количество охлажденного основного раствора этиленоксида Р, соответствующее 2,5 мг этиленоксида, в охлажденной колбе и доводят макроголом 200 Р1 до 50,0 г, тщательно перемешивают. 2,5 г полученного раствора доводят макроголом 200 Р1 до объема 25,0 мл (5 мкг этиленоксида в 1 г раствора).

Готовят непосредственно перед использованием.

Раствор может быть приготовлен с использованием подходящего коммерческого реактива вместо этиленоксида основного раствора Р путем разбавления.

Этиленоксида раствор Р1.

1,0 мл (точная навеска) охлажденного основного раствора этиленоксида Р, доводят макроголом 200 Р1 до объема 50,0 мл и тщательно перемешивают. 2,5 г полученного раствора доводят макроголом 200 Р1 до объема 25,0 мл. Содержание этиленоксида, в ррт, вычисляют из объема, определенного взвешиванием, принимая плотность макрогола 200 Р1 равной 1,127.

Готовят непосредственно перед использованием.

Раствор может быть приготовлен с использованием подходящего коммерческого реактива вместо этиленоксида основного раствора Р путем разбавления.

Этиленоксида раствор Р2.

1,00 г охлажденного основного раствора этиленоксида Р, (соответствует 2,5 мг этиленоксида), помещают в предварительно взвешенную колбу, содержащую 40,0 г охлажденного макрогола 200 Р1 и перемешивают. Определяют точную массу и разводят до расчетной массы таким образом, чтобы получить раствор, содержащий 50 мкг этиленоксида в 1 г раствора. Взвешивают 10,00 г, помещают в колбу, содержащую около 30 мл воды Р, перемешивают и доводят водой Р до объема 50,0 мл (10 мкг/мл этиленоксида).

Готовят непосредственно перед использованием.

Раствор может быть приготовлен с использованием подходящего коммерческого реактива вместо этиленоксида основного раствора Р путем разбавления.

Этиленоксида раствор Р3.

10,0 мл раствора этиленоксида Р2 доводят водой Р до объема 50,0 мл (2 мкг/мл этиленоксида).

Готовят непосредственно перед использованием.

Этиленоксида раствор Р4.

1,0 мл основного раствора этиленоксида Р1 доводят водой Р до объема 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до 25,0 мл.

Этиленоксида основной раствор.

Все операции, по приготовлению растворов выполняют в вытяжном шкафу. Защищают руки и лицо, надевая полиэтиленовые защитные перчатки и подходящую маску для лица. Растворы хранят в воздухонепроницаемом контейнере в холодильнике при температуре от 4 °С до 8 °С. Все испытания проводят три раза.

В сухую чистую тест-пробирку, охлажденную в смеси из 1 части натрия хлорида Р и 3 частей измельченного льда, медленно вводят поток газообразного этиленоксида Р, позволяя конденсироваться на внутренней стенке тест-пробирки. С помощью стеклянного шприца, предварительно охлажденного до температуры -10 °С, помещают около 300 мкл (соответствует примерно 0,25 г этиленоксида) жидкого этиленоксида Р в 50 мл макрогола 200 Р1. Определяют абсорбированное количество этиленоксида взвешиванием до и после абсорбции (M_{eo}). Доводят макроголом 200 Р1 до объема 100,0 мл. Перед использованием тщательно перемешивают.

Количественное определение. К 10 мл суспензии 500 г/л магния хлорида Р в этаноле безводном Р прибавляют 20,0 мл 0,1 М хлороводородной кислоты спиртовой. Колбу закрывают пробкой, взбалтывают до получения насыщенного раствора и для достижения равновесия выдерживают в течение ночи. 5,00 г основного раствора 2,5 г/л этиленоксида Р помещают в колбу, взвешивают, выдерживают в течение 30 мин и титруют 0,1 М раствором калия гидроксида спиртовым потенциометрически (2.1.2.19).

Проводят контрольный опыт, используя вместо основного раствора этиленоксида такое же количество макрогола 200 Р1.

Содержание этиленоксида в миллиграммах в одном грамме рассчитывают по формуле:

$$\frac{(V_0 - V_1) \cdot f \cdot 4,404}{m}$$

где: V_0 , V_1 - объемы 0,1 М раствора калия гидроксида спиртового израсходованные на титрование контрольного и испытуемого раствора, соответственно;

f - поправочный коэффициент к молярности 0,1 М раствора калия гидроксида спиртового;

m - масса навески испытуемого образца в граммах.

Этиленоксида основной раствор Р1.

Раствор 50 г/л этиленоксида Р в метаноле Р.

Используют либо пригодный коммерческий реактив, либо готовят раствор, соответствующий вышеупомянутому составу.

Этиленоксида основной раствор Р2.

Раствор 50 г/л этиленоксида Р в метилхлориде Р.

Используют либо пригодный коммерческий реактив, либо готовят раствор, соответствующий вышеупомянутому составу.

Этиленхлорид. $C_2H_4Cl_2$. (M_r 99,0). [107-06-2]. 1,2-Дихлорэтан.

Прозрачная бесцветная жидкость. Растворим примерно в 120 частях воды и 2 частях 96% этанола.

d_{20}^{20} около 1,25,

Температурные пределы перегонки (2.1.2.11). От 82 °С до 84 °С; должно перегоняться не менее 95%.

N-Этилмалеимид. $C_6H_7NO_2$. (M_r 125,1). [128-53-0]. 1-Этил-1 Н-пиррол-2,5-дион.

Бесцветные кристаллы. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле.

Температура плавления от 41 °С до 45 °С.

Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Этилметансульфонат. $C_3H_8O_3S$. (M_r 124,2). [62-50-0].

Прозрачная бесцветная жидкость.

Содержит не менее 99,0% $C_3H_8O_3S$.

Плотность около 1,206 г/см³ (20 °С).

n_D^{20} около 1,418.

Температура кипения около 213 °С.

Этилметилкетон. [78-93-3].

См. Метилэтилкетон Р.

2-Этил-2-метилянтарная кислота. $C_7H_{12}O_4$. (M_r 160,2). [631-31-2]. 2-Этил-2-метилбутандикарбоновая кислота.

Температура плавления от 104 °С до 107 °С.

Этилпарагидроксибензоат. $C_9H_{10}O_3$. (M_r 166,2). [120-47-8]. Этил-4-гидроксибензоат.

Содержит не менее 98,0% и не более 102,0% $C_9H_{10}O_3$.

Белый или почти белый, кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле и метаноле.

2-Этилпиридин. C_7H_9N . (M_r 107,2). [100-71-0].

Бесцветная или коричневатая жидкость.

d_{20}^{20} около 0,939.

n_D^{20} около 1,496,

Температура кипения около 149 °С.

Этилформиат. $C_3H_6O_2$. (M_r 74,1). [109-94-4]. Этилметаноат.

Прозрачная бесцветная воспламеняющаяся жидкость. Легко растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

d_{20}^{20} около 0,919.

n_D^{20} около 1,36.

Температура кипения около 54 °С.

Этилцианоацетат. $C_5H_7NO_2$. (M_r 113,1). [105-56-6].

Бесцветная или светло-желтого цвета жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% этанолом.

Температура кипения от 205 °С до 209 °С с разложением.

Этион. $C_9H_{22}O_4P_2S_4$. (M_r 384,5). [563-12-2].

Температура плавления от -24 °С до -25 °С.

Может быть использован подходящий раствор стандартного образца (10 нг/мкл в циклогексане).

Этоксихризоидина гидрохлорид.

$C_{14}H_{17}ClN_4O$. (M_r 292,8). [2313-87-3]. 4-[(4-Этоксифенил)-дiazенил]фенилен-1,3-диамина гидрохлорид.

Порошок красноватого цвета. Растворим в 96% этаноле.

Этоксихризоидина раствор.

Раствор 1 г/л в 96% этаноле Р.

Испытание на чувствительность. К смеси 5 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и 0,05 мл раствора этоксихризоидина прибавляют 0,05 мл 0,0167 М раствора бромид-бромата. Окраска раствора должна измениться от красной до светло-желтой в течение 2 мин.

Эуглобулины бычьи.

Используют свежую бычью кровь, собранную в раствор антикоагулянта (например, раствор натрия цитрата). Отбрасывают любую гемолизованную кровь. Центрифугируют с ускорением от 1500g до 1800g при температуре от 15 °С до 20 °С для получения супернатанта плазмы с низким содержанием тромбоцитов.

К 1 л плазмы бычьей прибавляют 75 г бария сульфата Р, встряхивают в течение 30 мин, затем центрифугируют с ускорением от 1500g до 1800g при температуре от 15 °С до 20 °С и отделяют прозрачную надосадочную жидкость. Прибавляют 10 мл раствора 0,2 мг/мл аprotинина Р и встряхивают до смешения. В контейнер с минимальной вместимостью 30 л в камере с температурой 4 °С помещают 25 л воды дистиллированной Р, охлажденной до температуры 4 °С, прибавляют около 500 г твердого углерода диоксида и тотчас, при перемешивании, прибавляют надосадочную жидкость, полученную из плазмы. Образуется белый осадок. Для осаждения выдерживают при температуре 4 °С от 10 ч до 15 ч. Прозрачную надосадочную жидкость отделяют с помощью сифона. Собирают осадок центрифугированием при температуре 4 °С. Суспендируют осадок механическим диспергированием в 500 мл воды дистиллированной Р при температуре 4 °С, взбалтывают в течение 5 мин и отделяют осадок центрифугированием при температуре 4 °С. Осадок механически диспергируют в 60 мл раствора, содержащего 9 г/л натрия хлорида Р и 0,9 г/л натрия цитрата Р, доводят рН раствором 10 г/л натрия гидроксида Р до значения 7,2 - 7,4 и фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.1.2). Полученный осадок измельчают в ступке, фильтр и ступку промывают 40 мл раствора, содержащего 9 г/л натрия хлорида Р и 0,9 г/л натрия цитрата Р, доводят тем же раствором до объема 100 мл и лиофилизируют. Обычно выход составляет от 6 г до 8 г эуглобулинов из 1000 мл плазмы бычьей.

Испытание на пригодность. Готовят раствор, используя фосфатный буферный раствор с рН 7,4 Р, содержащий 30 г/л альбумина бычьего Р.

В тест-пробирку диаметром 8 мм, помещенную в водяную баню при температуре 37 °С, вносят 0,2 мл раствора сравнения урокиназы, содержащего 100 МЕ/мл, и 0,1 мл раствора тромбина человеческого Р, содержащего 20 МЕ/мл. Быстро вводят 0,5 мл раствора, содержащего 10 мг эуглобулинов бычьих в миллилитре. Должен образоваться плотный сгусток за время менее 10 с. Отмечают время, прошедшее между прибавлением раствора эуглобулинов бычьих и разрушением сгустка. Время лизиса не должно превышать 15 мин.

Хранят в сухом месте при температуре 4 °С.

Срок хранения 1 год.

Эуглобулины человеческие.

Для приготовления используют свежую человеческую кровь, собранную в раствор антикоагулянта (например, раствор натрия цитрата) или человеческую кровь для переливания, собранную в пластмассовые контейнеры для крови, с только что истекшим сроком хранения. Отбрасывают любую гемолизованную кровь. Центрифугируют с ускорением от 1500g до 1800g при температуре 15 °С для получения супернатанта плазмы с низким содержанием тромбоцитов. Допускается смешивание плазмы, полученной из крови одной группы.

К 1 л плазмы прибавляют 75 г бария сульфата Р, взбалтывают в течение 30 мин, затем центрифугируют при температуре 15 °С с ускорением не менее чем 15000g и отделяют прозрачную надосадочную жидкость. Прибавляют 10 мл раствора 0,2 мг/мл аprotинина Р и встряхивают до смешения. В контейнер с минимальной вместимостью 30 л в камере с

температурой 4 °С помещают 25 л воды дистиллированной Р, охлажденной до температуры 4 °С, прибавляют около 500 г твердого углерода диоксида и тотчас прибавляют, при перемешивании, надосадочную жидкость, полученную из плазмы; образуется белый осадок. Оставляют для осаждения при температуре 4 °С на 10 - 15 ч. Удаляют прозрачную надосадочную жидкость с помощью сифонирования. Собирают осадок центрифугированием при температуре 4 °С. Суспендируют осадок механическим диспергированием в 500 мл воды дистиллированной Р при температуре 4 °С, взбалтывают в течение 5 мин и отделяют осадок центрифугированием при температуре 4 °С. Механически диспергируют осадок в 60 мл раствора, содержащего 9 г/л натрия хлорида Р и 0,9 г/л натрия цитрата Р, и доводят рН раствором натрия гидроксида Р до значения 7,2 - 7,4. Фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.1.2). Полученный осадок измельчают с помощью подходящего инструмента. Промывают фильтр и инструмент 40 мл раствора, содержащего 9 г/л натрия хлорида Р и 0,9 г/л натрия цитрата Р, и доводят тем же раствором до объема 100 мл. Лиофилизируют. Обычно выход составляет от 6 г до 8 г эуглобулинов из 1000 мл плазмы человеческой.

Испытание на пригодность. Для испытания готовят раствор, используя фосфатный буферный раствор с рН 7,2 Р, содержащий 30 г/л альбумина бычьего Р. В тест-пробирку диаметром 8 мм, помещенную в водяную баню при температуре 37 °С, вносят 0,1 мл раствора сравнения стрептокиназы, содержащего 10 МЕ/мл стрептокиназной активности, и 0,1 мл раствора тромбина человеческого Р, содержащего 20 МЕ/мл. Быстро прибавляют 1 мл раствора, содержащего 10 мг/мл эуглобулинов человеческих. Должен образоваться плотный сгусток за время менее 10 с. Отмечают время, прошедшее между прибавлением раствора эуглобулинов человеческих и разрушением сгустка. Время лизиса не должно превышать 15 мин.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере при температуре 4 °С.

Срок хранения 1 год.

Эфир. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,1). [60-29-7].

Прозрачная бесцветная, летучая, очень подвижная, легко воспламеняющаяся жидкость. Гигроскопичен, растворим в воде, смешиваемая с 96% этанолом.

d_{20}^{20} от 0,713 до 0,715.

Температура кипения от 34 °С до 35 °С.

Не перегоняют, если эфир не выдерживает испытания на пероксиды.

Пероксиды. 8 мл раствора крахмала с калия йодидом Р помещают в цилиндр с притертой стеклянной пробкой вместимостью 12 мл и диаметром около 1,5 см. Объем цилиндра заполняют полностью испытуемым эфиром, энергично перемешивают и выдерживают в темном месте в течение 30 мин. Не должно обнаруживаться окрашивание.

Название и концентрация любого добавленного стабилизатора должны быть указаны на этикетке.

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

Эфир, свободный от пероксидов. $C_4H_{10}O$. (M_r 74,1). Эфир для наркоза.

Диэтиловый эфир, в котором допускается присутствие подходящего нелетучего антиоксиданта соответствующей концентрации.

Прозрачная, бесцветная, летучая, очень подвижная жидкость.

Растворим в 15 частях воды, смешивается с 96% этанолом и жирными маслами.

Янтарная кислота. $C_4H_6O_4$. (M_r 118,1). [110-15-6]. Бутандикарбоновая кислота.

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы. Растворима в воде и 96% этаноле.

Температура плавления от 184 °С до 187 °С.

Азотная кислота, свободная от никеля.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Должна выдерживать дополнительное испытание для азотной кислоты Р. Никель: не более 0,005 ppm.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Бетулин в метиленхлориде.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 2 г/л $C_{30}H_{50}O_2$ в метиленхлориде Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Бромфеноловый синий в 96% этаноле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 0,4 г/л $C_{19}H_{10}Br_4O_5S$ в этаноле (96%) Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

трет-Бутилгидропероксид в тетрагидрофуране.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 10 г/л $C_4H_{10}O_2$ в тетрагидрофуране Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Бутилированный гидрокситолуол в триметилпентане.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 50 мг/л $C_{15}H_{24}O$ в триметилпентане Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

$C_3H_2F_6O$. (M_r 168,0). [920-66-1].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержит не менее 99,0% $C_3H_2F_6O$. Определение проводится методом газовой хроматографии.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Прозрачная бесцветная жидкость, смешивается с водой и этанолом безводным.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

d_{20}^{20} около 1,596.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура кипения около 59 °С.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Диоксана раствор Р2.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

2,0 мл диоксана раствора Р доводят водой Р до объема 50,0 мл (0,02 мг/мл диоксана).

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

2,2'-Ди(октадецилокси)-5,5'-спироби(1,3,2-ди-оксафосфоринан).

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

$C_{41}H_{82}O_6P_2$. (M_r 733,0). Добавка к полимерному материалу 14.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Твердое воскообразное вещество белого или почти белого цвета. Практически не растворим в воде, растворим в углеводородах.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура плавления от 40 °С до 70 °С.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Динонилфталат в тетрагидрофуране для хроматографии.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 1 мг/л $C_{26}H_{42}O_4$ в тетрагидрофуране для хроматографии Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Динонилфталат в 96% этаноле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 5 мкг/л $C_{26}H_{42}O_4$ в этаноле (96%) Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Дитизон в метиленхлориде.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 0,02 г/л $C_{13}H_{12}N_4S$ в метиленхлориде Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Дихлорфенолиндофенола натриевая соль в 96% этаноле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 2 г/л $C_{12}H_6Cl_2NNaO_2 \cdot 2H_2O$ в этаноле (96%) Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Дихлорфлуоресцеин в 96% этаноле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 2 г/л $C_{20}H_{10}Cl_2O_5$ в этаноле (96%) Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Докозагексаеновой кислоты метиловый эфир. $C_{23}H_{34}O_2$. (M_r 342,5). [301-01-9]. Цервоновой кислоты метиловый эфир.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

(all-2)-Докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновой кислоты метиловый эфир.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержит не менее 90,0% $C_{23}H_{34}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Изопропилметансульфонат. $C_4H_{10}O_3S$. (M_r 138,2). [926-06-7].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

1-метилэтилметансульфонат.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Прозрачная бесцветная жидкость.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержит не менее 99,0% $C_4H_{10}O_3S$.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Плотность около 1,129 г/см³ (при 20 °С).

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

n_D^{20} от 1,418 до 1,421.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура кипения около 82 °С при давлении 6 мм рт. ст.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Калия гидроксид в метаноле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 60 г/л КОН в метаноле Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Метансульфонилхлорид. CH_3ClO_2S . (M_r 114,6). [124-63-0].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержит не менее 99,0% CH_3ClO_2S .

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Плотность около 1,48 г/см³.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

n_D^{20} около 1,452.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура кипения около 161 °С.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Метилметансульфонат. $C_2H_6O_3S$. (M_r 110,1). [66-27-3].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Прозрачная бесцветная или желтоватая жидкость.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержит не менее 99,0% $C_2H_6O_3S$.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Плотность около 1,3 г/см³ (при 25 °С).

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

n_D^{20} около 1,414.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура кипения около 202 °С.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Натрия йодид в уксусной кислоте безводной.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 200 г/л NaI в уксусной кислоте безводной Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Натрия тетрагидроборат. NaBH₄. (M_r 37,8). [16940-66-2].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Натрия борогидрат.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Бесцветные гигроскопичные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в этаноле безводном. Разлагается при высокой температуре или под действием кислот или некоторых солей металлов, образуя буру и водород.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Хранят в воздухонепроницаемом контейнере.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Натрия тетрагидробората раствор.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

5,0 г натрия гидроксида Р в гранулах или пластинках и 2,5 г тетрабората Р растворяют в 100 мл воды Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Нафтиламин в 0,1 М хлороводородной кислоте.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 0,01 г/л C₁₀H₉N в 0,1 М хлороводородной кислоте.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Никеля нитрата гексагидрат. Ni(NO₃)₂·6H₂O. (M_r 290,8). [13478-00-7].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Никеля сульфат. NiSO₄·7H₂O. (M_r 280,9). [10101-98-1].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Никеля сульфата гептагидрат.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Кристаллический порошок или кристаллы зеленого цвета. Легко растворим в воде, мало растворим в 96% этаноле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Октадецил[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропионат]. $C_{35}H_{62}O_3$. (M_r 530,9). [2082-79-3].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Октадецил 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидро-ксифенил)пропионат.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Добавка к полимерному материалу 11.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Кристаллический порошок белого или слегка желтоватого цвета. Практически не растворим в воде, хорошо растворим в ацетоне и гексане, мало растворим в метаноле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура плавления от 49 °C до 55 °C.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Олова(II) хлорид в 1 М хлороводородной кислоте.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 250 г/л $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 1 М хлороводородной кислоте.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Тетрабутиламмония гидроксид в толуоле.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 10 г/л $C_{16}H_{37}NO \cdot 30H_2O$ в толуоле Р.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Тетракоз-15-еновой кислоты метиловый эфир. $C_{25}H_{48}O_2$. (M_r 380,7). [2733-88-2]. 15-Тетракозеновой кислоты метиловый эфир.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Метилтетракоз-15-еноат. Нервоновой кислоты метиловый эфир.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержит не менее 99,0% $C_{25}H_{48}O_2$. Определение проводят методом газовой хроматографии.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

N,O-бис(Триметилсилил)трифторацетамид. $C_8H_{18}F_3NOSi_2$. (M_r 257,4). [25561-30-2].

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Бесцветная жидкость.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

d_{20}^{20} около 0,97.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

n_D^{20} около 1,38.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура кипения около 40 °С при давлении 12 мм рт. ст.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

α -Токоферол . [10191-41-0].
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

См. Токоферол.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

1,3,5-Трис[3,5-ди(1,1-диметилэтил)-4-гид-роксibenзил]-1,3,5-триазин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион.
 $C_{48}H_{69}O_6N_3$. (M_r 784,1). [27676-62-6].
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Добавка к полимерному материалу 13.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура плавления от 218 °С до 222 °С.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Трис[2,4-ди(1,1-диметилэтил)фенил]фосфит. $C_{42}H_{63}O_3P$. (M_r 647,0). [31570-04-4].
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Добавка к полимерному материалу 12.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Порошок белого или почти белого цвета.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура плавления от 182 °С до 186 °С.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Подложка из стекла, металла или полимера, покрытая слоем силикагеля октадецилсилильного. Сорбент может содержать связующее органическое вещество.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

ТСХ пластинка со слоем силикагеля октадецилсилильного F₂₅₄.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Подложка из стекла, металла или полимера, покрытая слоем силикагеля октадецилсилильного. Содержит флуоресцентный индикатор с максимумом поглощения при длине волны 254 нм.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Фенил(5)метил(95)полисилоксан.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Неподвижная фаза для газовой хроматографии.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Содержит 5% фенильных групп и 95% метильных групп.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Фосфорномолибденовая кислота в 96% этаноле.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 40 г/л $12\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в этаноле (96%) Р.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

(5 α)-Холестан . $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$. (M_r 372,7). [481-21-0].
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Мало растворим в этаноле безводном.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Температура плавления около 81 °С.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Хромотроповой кислоты натриевая соль в серной кислоте.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор 1 г/л $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2$ в серной кислоте Р.
(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

202010002-2022

(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

2.2.1.2. Стандартные растворы для испытаний на предельное содержание примесей

В стандартных растворах в скобках указано количественное содержание ионов/элементов. Для ионов указывают числовое значение заряда, а затем знак заряда ("+" или "-"), например, палладия иона стандартный раствор (500 ppm Pd²⁺) - раствор палладия хлорида. Для элементов, входящих в состав сложных ионов/комплексных соединений, указывают их степень окисления, то есть знак условного заряда ("+" или "-"), а затем числовое значение. Например, палладия стандартный раствор (20 ppm Pd⁺²) - раствор комплекса $\text{H}_2[\text{PdCl}_4]$.

Алюминия ионов стандартный раствор (200 ppm Al³⁺).

Количество алюминия-калия сульфата Р, эквивалентное 0,352 г $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, растворяют в воде Р, прибавляют 10 мл серной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Алюминия ионов стандартный раствор (100 ppm Al³⁺).

8,947 г алюминия хлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Алюминия ионов стандартный раствор (10 ppm Al³⁺).

Количество алюминия нитрата Р, эквивалентное 1,39 г $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Алюминия ионов стандартный раствор (2 ppm Al³⁺).

Количество алюминия-калия сульфат Р, эквивалентное 0,352 г $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, растворяют в

10 мл серной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до объема 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Аммония ионов стандартный раствор (200 ppm NH_4^+).

0,593 г аммония хлорида Р, высушенного в эксикаторе над серной кислотой до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл и перемешивают.

Аммония ионов стандартный раствор (100 ppm NH_4^+).

Количество аммония хлорида Р, эквивалентное 0,741 г NH_4Cl , растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

10,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 25,0 мл непосредственно перед использованием.

Аммония ионов стандартный раствор (3 ppm NH_4^+).

Количество аммония хлорида Р, эквивалентное 0,889 г NH_4Cl , растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Аммония ионов стандартный раствор (2 ppm NH_4^+).

1 мл стандартного раствора аммония иона (200 ppm NH_4^+) Р доводят водой Р до объема 100,0 мл и перемешивают. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Аммония ионов стандартный раствор (2,5 ppm NH_4^+).

Количество аммония хлорида Р, эквивалентное 0,741 г NH_4Cl , растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Аммония ионов стандартный раствор (1 ppm NH_4^+).

Стандартный раствор аммония ионов (2,5 ppm) Р разводят водой Р в 2,5 раза непосредственно перед использованием.

Ацетальдегида стандартный раствор (100 ppm $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$).

1,0 г ацетальдегида Р растворяют в 2-пропаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят 2-пропанолом Р до объема 500,0 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Ацетальдегида стандартный раствор (100 ppm $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$) Р1.

1,0 г ацетальдегида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 500,0 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Бария ионов стандартный раствор (0,1% Ba^{2+}).

Количество бария хлорида Р, эквивалентное 0,178 г $BaCl_2 \cdot 2H_2O$, растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Бария ионов стандартный раствор (50 ppm Ba^{2+}).

Количество бария хлорида Р, эквивалентное 0,178 г $BaCl_2 \cdot 2H_2O$, растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной Р в 20 раз непосредственно перед использованием.

Бария ионов стандартный раствор (2 ppm Ba^{2+}).

Стандартный раствор бария ионов (50 ppm Ba^{2+}) Р разводят водой дистиллированной Р в 25 раз непосредственно перед использованием.

Ванадия стандартный раствор (1 г/л V^{+5}).

Количество аммония ванадата Р, эквивалентное 0,230 г NH_4VO_3 , растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 100,0 мл.

Висмута ионов стандартный раствор (100 ppm Bi^{3+}).

Количество висмута Р, эквивалентное 0,500 г Bi , растворяют в 50 мл азотной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Раствор разводят азотной кислотой разбавленной Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Водорода пероксида стандартный раствор (10 ppm H_2O_2).

10,0 мл раствора водорода пероксида разбавленного Р доводят водой Р до объема 300,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Водорода пероксида стандартный раствор (2 ppm H_2O_2).

10,0 мл раствора водорода пероксида разбавленного Р доводят водой Р до объема 300,0 мл. 2,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Германия стандартный раствор (100 ppm Ge^{+4}).

Количество аммония гексафторгерманата (IV) Р, эквивалентное 0,307 г $(NH_4)_2GeF_6$, растворяют в 0,01% (об/об) растворе фтороводородной кислоты Р и доводят водой Р до объема 1000 мл.

Глиоксаля стандартный раствор (20 ppm $C_2H_2O_2$).

Количество раствора глиоксаля Р, эквивалентное 0,200 г $C_2H_2O_2$, взвешивают в мерной колбе и доводят объем раствора этанолом безводным Р до 100,0 мл.

Раствор разводят этанолом безводным Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Глиоксаля стандартный раствор (2 ppm $C_2H_2O_2$).

Стандартный раствор глиоксаля (20ppm $C_2H_2O_2$) Р разводят этанолом безводным Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Железа ионов стандартный раствор (0,1% Fe^{2+}).

0,100 г Fe растворяют в минимально необходимом количестве смеси равных объемов хлороводородной кислоты Р и воды Р и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

Железа ионов стандартный раствор (250 ppm Fe^{3+}).

4,840 г железа (III) хлорида Р растворяют в 150 г/л хлороводородной кислоты Р и доводят той же кислотой до объема 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 40 раз непосредственно перед использованием.

Железа ионов стандартный раствор (20 ppm Fe^{3+}).

Количество железа (III) аммония сульфата Р, эквивалентное 0,863 г $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$, растворяют в 25 мл серной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Железа ионов стандартный раствор (10 ppm Fe^{3+}).

Количество железа (III) аммония сульфата Р, эквивалентное 7,022 г $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$, растворяют в 25 мл серной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Железа ионов стандартный раствор (8 ppm Fe^{2+}).

80 мг железа Р растворяют в 50 мл 220 г/л хлороводородной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Железа ионов стандартный раствор (2 ppm Fe^{3+}).

Стандартный раствор железа ионов (20 ppm Fe^{3+}) Р непосредственно перед использованием разводят водой Р в 10 раз.

Йодид-ионов стандартный раствор (10 ppm I^-).

Количество калия йодида Р, эквивалентное 0,131 г KI, растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Кадмия ионов стандартный раствор (0,1% Cd^{2+}).

Количество кадмия Р, эквивалентное 0,100 г Cd, растворяют в минимально необходимом количестве равных объемов хлороводородной кислоты Р и воды Р, доводят 1% (об/об)

хлороводородной кислотой Р до объема 100,0 мл.

Кадмия ионов стандартный раствор (10 ppm Cd²⁺).

Стандартный раствор кадмия ионов (0,1% Cd²⁺) разводят 1% (об/об) хлороводородной кислотой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Калия ионов стандартный раствор (0,2% K⁺).

Количество калия сульфата Р, эквивалентное 0,446 г K₂SO₄, растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Калия ионов стандартный раствор (600 ppm K⁺).

Количество калия сульфата Р, эквивалентное 2,676 г K₂SO₄, растворяют в 100,0 мл воды Р.

Раствор разводят водой Р в 20 раз непосредственно перед использованием.

Калия ионов стандартный раствор (100 ppm K⁺).

Количество калия сульфата Р, эквивалентное 0,446 г K₂SO₄, растворяют в 100,0 мл воды Р.

Раствор разводят водой Р в 20 раз непосредственно перед использованием.

Калия ионов стандартный раствор (20 ppm K⁺).

Стандартный раствор калия ионов (100 ppm K⁺) разводят водой Р в 5 раз непосредственно перед использованием.

Кальция ионов стандартный раствор (400 ppm Ca²⁺).

Количество кальция карбоната Р, эквивалентное 1,000 г CaCO₃, растворяют в 23 мл 1 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 100,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция ионов стандартный раствор (100 ppm Ca²⁺).

Количество кальция карбоната Р, эквивалентное 0,624 г CaCO₃, растворяют в 3 мл уксусной кислоты Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 250,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция ионов стандартный раствор (100 ppm Ca²⁺) Р1.

Количество кальция хлорида безводного Р, эквивалентное 2,769 г CaCl₂, растворяют в хлороводородной кислоте разбавленной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция ионов стандартный раствор спиртовой (100 ppm Ca²⁺).

Количество кальция карбоната Р, эквивалентное 2,50 г CaCO₃, растворяют в 12 мл уксусной кислоты Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 1000,0 мл.

Раствор разводят 96% этанолом Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Кальция ионов стандартный раствор (10 ppm Ca^{2+}).

Количество кальция карбоната Р, эквивалентное 0,624 г CaCO_3 , растворяют в 3 мл уксусной кислоты Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 250,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Кобальта ионов стандартный раствор (100 ppm Co^{2+}).

Количество кобальта нитрата Р, эквивалентное 0,494 г $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, растворяют в 500 мл 1 М раствора азотной кислоты и доводят объем прозрачного раствора водой Р до 1000 мл.

Магния ионов стандартный раствор (0,1% Mg^{2+}).

Количество магния сульфата Р, эквивалентное 1,010 г $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Магния ионов стандартный раствор (1000 ppm Mg^{2+}).

5,275 г магния нитрата Р растворяют в 16 мл азотной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Стандартизация. Определение магния проводят комплексометрически (2.5.11).

Магния ионов стандартный раствор (100 ppm Mg^{2+}).

Количество магния сульфата Р, эквивалентное 1,010 г $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Магния ионов стандартный раствор (10 ppm Mg^{2+}).

Стандартный раствор магния ионов (100 ppm Mg^{2+}) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Магния ионов стандартный раствор (10 ppm Mg^{2+}) Р1.

8,365 г магния хлорида Р растворяют в хлороводородной кислоте разбавленной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Марганца ионов стандартный раствор (1000 ppm Mn^{2+}).

Количество марганца сульфата, эквивалентное 3,08 г $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, растворяют в 500 мл 1 М раствора азотной кислоты и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Марганца ионов стандартный раствор (100 ppm Mn^{2+}).

Количество марганца сульфата, эквивалентное 0,308 г $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, растворяют в 500 мл 1 М раствора азотной кислоты и доводят объем прозрачного раствора водой Р до 1000 мл.

Меди стандартный раствор жирорастворимый (1000 ppm Cu).

Медь (металл) органическое соединение в масле.

Меди ионов стандартный раствор (0,1% Cu²⁺).

Количество меди сульфата пентагидрата Р, эквивалентное 0,393 г CuSO₄·5H₂O, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Меди ионов стандартный раствор (10 ppm Cu²⁺).

Стандартный раствор меди ионов (0,1% Cu²⁺) Р разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Меди ионов стандартный раствор (0,1 ppm Cu²⁺).

Стандартный раствор меди ионов (10 ppm Cu²⁺) Р разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Мышьяка стандартный раствор (10 ppm As³⁺).

Количество мышьяка (III) оксида Р, эквивалентное 0,330 г As₂O₃, растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида разбавленного Р и доводят объем раствора водой Р до 250,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Мышьяка стандартный раствор (1 ppm As³⁺).

Стандартный раствор мышьяка (10 ppm As³⁺) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Мышьяка стандартный раствор (0,1 ppm As³⁺).

Стандартный раствор мышьяка (1 ppm As³⁺) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Натрия ионов стандартный раствор (1000 ppm Na⁺).

Количество натрия карбоната безводного Р, эквивалентное 2,305 г N₂CO₃, растворяют в смеси 25 мл воды Р и 25 мл азотной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Натрия ионов стандартный раствор (200 ppm Na⁺).

Количество натрия хлорида Р, эквивалентное 0,509 г NaCl, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Натрия ионов стандартный раствор (50 ppm Na⁺).

Стандартный раствор натрия ионов (200 ppm Na⁺) Р разводят водой Р в 4 раза.

Никеля стандартный раствор жирорастворимый (1000 ppm Ni).

Никель (металл) органическое соединение в масле.

Никеля ионов стандартный раствор (10 ppm Ni²⁺).

Количество никеля сульфата Р, эквивалентное 4,78 г NiSO₄·7H₂O, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Никеля ионов стандартный раствор (5 ppm Ni²⁺).

Стандартный раствор никеля ионов (10 ppm Ni²⁺) Р разводят водой для хроматографии Р в 2 раза.

Никеля ионов стандартный раствор (0,2 ppm Ni²⁺).

Стандартный раствор никеля ионов (10 ppm Ni²⁺) Р разводят водой Р в 50 раз непосредственно перед использованием.

Никеля ионов стандартный раствор (0,1 ppm Ni²⁺).

Стандартный раствор никеля ионов (10 ppm Ni²⁺) Р разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Нитрат-ионов стандартный раствор (100 ppm NO₃⁻).

Количество калия нитрата Р, эквивалентное 0,815 г KNO₃, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 500,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Нитрат-ионов стандартный раствор (10 ppm NO₃⁻).

Стандартный раствор нитрат-ионов (100 ppm NO₃⁻) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Нитрат-ионов стандартный раствор (2 ppm NO₃⁻).

Стандартный раствор нитрат-ионов (10 ppm NO₃⁻) Р разводят водой Р в 5 раз непосредственно перед использованием.

Олова стандартный раствор жирорастворимый (1000 ppm Sn).

Олово (металл) органическое соединение в масле.

Олова ионов стандартный раствор (5 ppm Sn²⁺).

Количество олова Р, эквивалентное 0,500 г Sn, растворяют в смеси 5 мл воды Р и 25 мл хлороводородной кислоты Р, доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Раствор разводят 2,5% (об/об) хлороводородной кислотой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Олова ионов стандартный раствор (0,1 ppm Sn²⁺).

Стандартный раствор олова ионов (5 ppm Sn²⁺) Р разводят водой Р в 50 раз непосредственно перед использованием.

Палладия ионов стандартный раствор (500 ppm Pd²⁺).

50,0 мг палладия Р растворяют в 9 мл хлороводородной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Палладия стандартный раствор (20 ppm Pd²⁺).

0,333 мг палладия хлорида Р растворяют в 2 мл теплой хлороводородной кислоты Р и доводят объем раствора смесью равных объемов хлороводородной кислоты разбавленной Р и воды Р до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Палладия ионов стандартный раствор (0,5 ppm Pd²⁺).

1 мл стандартного раствора палладия ионов (500 ppm Pd²⁺) Р разводят смесью 0,3 объема азотной кислоты Р и 99,7 объема воды Р.

Платины стандартный раствор (30 ppm Pt⁴⁺).

80 мг хлорплатиновой кислоты Р растворяют в 1 М кислоте хлороводородной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят 1 М хлороводородной кислотой в 10 раз непосредственно перед использованием.

Ртуту ионов стандартный раствор (1000 ppm Hg²⁺).

Количество ртути хлорида Р, эквивалентное 1,354 г HgCl₂, растворяют в 50 мл азотной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Ртуту ионов стандартный раствор (10 ppm Hg²⁺).

Количество ртути хлорида Р, эквивалентное 0,338 г HgCl₂, растворяют в 250,0 мл воды Р.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Свинца стандартный раствор жирорастворимый (1000 ppm Pb).

Свинец (металл) органическое соединение в масле.

Свинца ионов стандартный раствор (0,1% Pb²⁺).

Количество свинца (II) нитрата Р, эквивалентное 0,400 г Pb(NO₃)₂, растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 250,0 мл.

Свинца ионов стандартный раствор (0,1% Pb²⁺) P1.

Количество свинца (II) нитрата Р, эквивалентное 0,400 г Pb(NO₃)₂, растворяют в азотной кислоте разбавленной, свободной от свинца, Р и доводят тем же растворителем до объема 250,0 мл.

Свинца ионов стандартный раствор (100 ppm Pb²⁺).

Стандартный раствор свинца ионов (0,1% Pb²⁺) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца ионов стандартный раствор (10 ppm Pb²⁺).

Стандартный раствор свинца ионов (100 ppm Pb²⁺) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца ионов стандартный раствор (10 ppm Pb²⁺) P1.

0,160 г свинца (II) нитрата Р растворяют в 100 мл воды Р, прибавляют 1 мл азотной кислоты, свободной от свинца, Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца ионов стандартный раствор (10 ppm Pb²⁺) Р2.

Стандартный раствор свинца ионов (0,1% Pb²⁺) Р1 разводят азотной кислотой разбавленной, свободной от свинца, Р в 100 раз. Используют в течение 1 недели.

Свинца ионов стандартный раствор (2 ppm Pb²⁺).

Стандартный раствор свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р разводят водой Р в 5 раз непосредственно перед использованием.

Свинца ионов стандартный раствор (1 ppm Pb²⁺).

Стандартный раствор свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Свинца ионов стандартный раствор (0,5 ppm Pb²⁺).

Стандартный раствор свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р2 разводят азотной кислотой разбавленной, свободной от свинца, Р в 20 раз. Используют в течение 1 сут.

Свинца ионов стандартный раствор (0,25 ppm Pb²⁺).

Стандартный раствор свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р разводят водой Р в 4 раз непосредственно перед использованием.

Свинца ионов стандартный раствор (0,1 ppm Pb²⁺).

Стандартный раствор свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Селена стандартный раствор (100 ppm Se⁴⁺).

0,100 г селена Р растворяют в 2 мл азотной кислоты Р, выпаривают досуха. Остаток растворяют в 2 мл воды Р и выпаривают досуха; данную операцию повторяют три раза. Остаток растворяют в 50 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора той же кислотой до 1000,0 мл.

Селена стандартный раствор (1 ppm Se⁴⁺).

Количество селенистой кислоты Р, эквивалентное 6,54 мг H₂SeO₃, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 40 раз непосредственно перед использованием.

Серебра ионов стандартный раствор (5 ppm Ag⁺).

Количество серебра нитрата Р, эквивалентное 0,790 г AgNO₃, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Стронция ионов стандартный раствор (1,0% Sr²⁺).

Количество стронция карбоната Р, эквивалентное 1,6849 г SrCO_3 , покрывают водой Р, прибавляют хлороводородную кислоту Р до растворения и прекращения выделения пузырьков газа, фильтруют и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

Сульфат-ионов стандартный раствор (100 ppm SO_4^{2-}).

Количество калия сульфата Р, эквивалентное 0,181 г K_2SO_4 , растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Сульфат-ионов стандартный раствор (10 ppm SO_4^{2-}).

Количество калия сульфата Р, эквивалентное 0,181 г K_2SO_4 , растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой дистиллированной Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Сульфат-ионов стандартный раствор (10 ppm SO_4^{2-}) Р1.

Количество калия сульфата Р, эквивалентное 0,181 г K_2SO_4 , растворяют в 30% (об/об) этаноле Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят 30% (об/об) этанолом Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Сульфит-ионов стандартный раствор (80 ppm SO_3^{2-}).

3,150 г натрия сульфита безводного Р растворяют в свежеприготовленной воде, дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 0,5 мл полученного раствора доводят свежеприготовленной водой дистиллированной Р до объема 100,0 мл.

Сульфит-ионов стандартный раствор (1,5 ppm SO_3^{2-}).

Количество натрия метабисульфита Р, эквивалентное 0,152 г $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. 5,0 мл раствора доводят водой Р до объема 100,0 мл. К 3,0 мл полученного раствора прибавляют 4,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Сурьмы стандартный раствор (100 ppm Sb^{5+}).

Количество сурьмы калия тартрата Р, эквивалентное 0,274 г $\text{C}_8\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_{12}\text{Sb}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, растворяют в 500 мл 1 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Сурьмы стандартный раствор (1 ppm Sb^{5+}).

Количество сурьмы калия тартрата Р, эквивалентное 0,274 г $\text{C}_8\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_{12}\text{Sb}_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, растворяют в 20 мл хлороводородной кислоты Р1 и доводят прозрачный раствор водой Р до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 200 мл хлороводородной кислоты Р1 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл. К 100,0 мл данного раствора прибавляют 300 мл хлороводородной кислоты Р1 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Разбавленные растворы готовят непосредственно перед использованием.

Таллия ионов стандартный раствор (10 ppm Tl⁺).

Количество таллия сульфата Р, эквивалентное 0,1235 г Tl₂SO₄, растворяют в растворе 9 г/л натрия хлорида Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. 10,0 мл полученного раствора доводят раствором 9 г/л натрия хлорида Р до объема 100,0 мл.

Титана ионов стандартный раствор (100 ppm Ti³⁺).

100,0 мг титана Р растворяют, при необходимости, нагревая в 100 мл хлороводородной кислоты Р, разведенной водой Р до объема 150 мл; охлаждают и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Ферроцианида-ионов стандартный раствор (100 ppm [Fe(CN)₆]⁴⁻).

Количество калия ферроцианида Р, эквивалентное 0,20 г K₄[Fe(CN)₆]·3H₂O, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Феррицианида-ионов стандартный раствор (50 ppm [Fe(CN)₆]³⁻).

Количество калия феррицианида Р, эквивалентное 0,78 г K₃[Fe(CN)₆], растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Формальдегида стандартный раствор (5 ppm CH₂O).

Количество раствора формальдегида Р, эквивалентное 1,0 г CH₂O, доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 200 раз непосредственно перед использованием.

Фосфат-ионов стандартный раствор (200 ppm PO₄³⁻).

Количество калия дигидрофосфата Р, эквивалентное 0,286 г KH₂PO₄, растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Фосфат-ионов стандартный раствор (5 ppm PO₄³⁻).

Количество калия дигидрофосфата Р, эквивалентное 0,716 г KH₂PO₄, растворяют в воде Р, доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Фторид-ионов стандартный раствор (10 ppm F⁻).

Количество натрия фторида Р, эквивалентное 0,442 г NaF предварительно высушенного при температуре 300 °С в течение 12 ч, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл (1 мл = 0,2 мг F⁻).

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Раствор разводят водой Р в 20 раз непосредственно перед использованием.

Фторид-ионов стандартный раствор (1 ppm F⁻).

Стандартный раствор фторид-ионов (10 ppm F⁻) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Хлорид-ионов стандартный раствор (50 ppm Cl⁻).

Количество натрия хлорида Р, эквивалентное 0,824 г NaCl, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Хлорид-ионов стандартный раствор (8 ppm Cl⁻).

Количество натрия хлорида Р, эквивалентное 1,32 г NaCl, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Хлорид-ионов стандартный раствор (5 ppm Cl⁻).

Количество натрия хлорида Р, эквивалентное 0,824 г NaCl, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 100 раз непосредственно перед использованием.

Хрома стандартный раствор жирорастворимый (1000 ppm Cr).

Раствор хром (металл) органическое соединение в масле.

Хрома стандартный раствор (0,1% Cr⁶⁺).

Количество калия дихромата Р, эквивалентное 2,83 г K₂Cr₂O₇, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Хрома стандартный раствор (100 ppm Cr⁶⁺).

Количество калия дихромата Р, эквивалентное 0,283 г K₂Cr₂O₇, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Хрома стандартный раствор (0,1 ppm Cr⁺⁶).

Стандартный раствор хрома (100 ppm Cr⁶⁺) Р разводят водой Р в 1000 раз непосредственно перед использованием.

Цинка ионов стандартный раствор (5 мг/мл Zn²⁺).

3,15 г цинка оксида Р растворяют в 15 мл хлороводородной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Цинка ионов стандартный раствор (100 ppm Zn²⁺).

Количество цинка сульфата Р, эквивалентное 0,440 г ZnSO₄·7H₂O, растворяют в 1 мл уксусной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Раствор разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Цинка ионов стандартный раствор (10 ppm Zn²⁺).

Стандартный раствор цинка ионов (100 ppm Zn^{2+}) Р разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Цинка ионов стандартный раствор (5 ppm Zn^{2+}).

Стандартный раствор цинка ионов (100 ppm Zn^{2+}) Р разводят водой Р в 20 раз непосредственно перед использованием.

Циркония стандартный раствор (1 г/л Zr^{4+}).

Количество цирконила нитрата Р, эквивалентное $0,293 \text{ г ZrO(NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, растворяют в смеси хлороводородная кислота Р - вода Р (2:8, об/об) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до $100,0 \text{ мл}$.

Фторид-ионов стандартный раствор (100 ppm F^-).

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

$4,199 \text{ г}$ натрия фторида Р, предварительно высушенного при температуре $300 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 ч , растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до $1000,0 \text{ мл}$ (2000 мкг/мл F^-).

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Раствор хранят в полиэтиленовом или полипропиленовом контейнере при комнатной температуре не более 3 мес.

(абзац введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

202010003-2019

2.2.1.3 Растворы и буферные растворы

Забуференный ацетоновый раствор.

$8,15 \text{ г}$ натрия ацетата Р и 42 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р, прибавляют 68 мл $0,1 \text{ М}$ хлороводородной кислоты, 150 мл ацетона Р и доводят объем раствора водой Р до 500 мл .

Раствор с $\text{pH } 2,0$.

$6,57 \text{ г}$ калия хлорида Р растворяют в воде Р прибавляют $119,0 \text{ мл}$ $0,1 \text{ М}$ хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой Р до $1000,0 \text{ мл}$.

Фосфатный буферный раствор с $\text{pH } 2,0$.

$8,95 \text{ г}$ натрия гидрофосфата Р и $3,40 \text{ г}$ калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р доводят объем раствора тем же растворителем до $1000,0 \text{ мл}$. При необходимости корректируют pH раствора фосфорной кислотой Р.

$0,125 \text{ М}$ Фосфатный буферный раствор с $\text{pH } 2,0$.

$17,0 \text{ г}$ калия дигидрофосфата Р и $17,8 \text{ г}$ динатриягидрофосфата безводного Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до $1000,0 \text{ мл}$. При необходимости корректируют pH раствора фосфорной кислотой Р.

Сульфатный буферный раствор с $\text{pH } 2,0$.

Раствор А. $132,1 \text{ г}$ аммония сульфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до $500,0 \text{ мл}$.

Раствор В. Осторожно при постоянном охлаждении и перемешивании 14 мл серной кислоты Р прибавляют к приблизительно 400 мл воды Р; охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Смешивают равные объемы растворов А и В. При необходимости корректируют рН раствора.

Буферный раствор с рН 2,2.

6,7 мл фосфорной кислоты Р смешивают с 55,0 мл раствора 40 г/л натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Буферный раствор с рН 2,5.

100 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 800 мл воды Р корректируют рН хлороводородной кислотой Р до значения 2,5 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Буферный раствор с рН 2,5 Р1.

К 4,9 г фосфорной кислоты разбавленной Р прибавляют 250 мл воды Р корректируют рН раствором натрия гидроксида разбавленным Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

0,2 М Фосфатный буферный раствор с рН 2,5.

27,2 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН фосфорной кислотой Р до значения 2,5 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 2,8.

7,8 г натрия дигидрофосфата Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН раствора фосфорной кислотой Р до значения 2,8 и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Буферный раствор с рН 3,0.

21,0 г лимонной кислоты моногидрата Р растворяют в 200 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл. 40,3 мл полученного раствора доводят 0,1 М хлороводородной кислотой до объема 100,0 мл.

0,1 М Фосфатный буферный раствор с рН 3,0.

12,0 г натрия дигидрофосфата безводного Р растворяют в воде Р корректируют рН раствора фосфорной кислотой разбавленной Р1 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 3,0.

0,7 мл фосфорной кислоты Р смешивают со 100 мл воды Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 900 мл. Корректируют рН раствором натрия гидроксида концентрированного Р до значения 3,0 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

0,25 М Цитратный раствор с рН 3,0.

5,3 г лимонной кислоты моногидрата Р растворяют в 80 мл воды Р корректируют рН 1 М раствором натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 3,0 Р1.

3,40 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 900 мл воды Р. Корректируют рН раствора фосфорной кислотой Р до значения 3,0 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 3,2.

К 900 мл раствора 4 г/л натрия дигидрофосфата Р прибавляют 100 мл раствора 2,5 г/л фосфорной кислоты Р. При необходимости корректируют pH раствора.

Фосфатный буферный раствор с pH 3,2 Р1.

Корректируют pH раствора 35,8 г/л динатрия гидрофосфата Р фосфорной кислотой разбавленной Р до значения 3,2. 100,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 2000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 3,25.

Около 1,36 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 1000 мл воды Р и доводят pH раствора фосфорной кислотой разбавленной Р до значения 3,25 +/- 0,05, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм или менее.

Фосфатный буферный раствор с pH 3,4.

68,0 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Корректируют pH фосфорной кислотой Р.

Буферный раствор с pH 3,5.

25,0 г аммония ацетата Р растворяют в 25 мл воды Р прибавляют 38,0 мл хлороводородной кислоты Р1. При необходимости, корректируют pH раствора хлороводородной кислотой разбавленной Р или раствором аммиака разбавленным Р1 и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Фосфатный раствор с pH 3,5.

68,0 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Корректируют pH раствора фосфорной кислотой Р.

Буферный раствор с pH 3,6.

К 250,0 мл 0,2 М раствора калия гидрофталата Р прибавляют 11,94 мл 0,2 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Буферный раствор с pH 3,7.

К 15,0 мл уксусной кислоты Р прибавляют 60 мл 96% этанола Р и 20 мл воды Р; корректируют pH раствором аммиака Р до значения 3,7 и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Забуференный раствор меди сульфата с pH 4,0.

0,25 г меди (II) сульфата Р и 4,5 г аммония ацетата Р растворяют в уксусной кислоте разбавленной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

0,1 М Натрия ацетата буферный раствор с pH 4,0.

822 мг натрия ацетата Р растворяют в 100 мл воды Р (раствор А). 1,44 мл уксусной кислоты ледяной Р разводят 250 мл воды Р (раствор В). 100 мл раствора В титруют 20 мл раствора А.

Ацетатный буферный раствор с pH 4,4.

136 г натрия ацетата Р и 77 г аммония ацетата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл, затем прибавляют 250,0 мл уксусной кислоты

ледяной Р и перемешивают.

Фталатный буферный раствор с рН 4,4.

2,042 г калия гидрофталата Р растворяют в 50 мл воды Р прибавляют 7,5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 200,0 мл.

Ацетатный буферный раствор с рН 4,5.

77,1 г аммония ацетата Р растворяют в воде Р прибавляют 70 мл уксусной кислоты ледяной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,5 М Аммония ацетата буферный раствор с рН 4,5.

Смешивают 14,3 мл уксусной кислоты ледяной Р и 470 мл воды Р корректируют рН раствором аммиака концентрированным Р до значения 4,5 и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

0,05 М Фосфатный раствор с рН 4,5.

6,80 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 1000,0 мл воды Р. Значение рН раствора должно быть 4,5.

Натрия ацетата буферный раствор с рН 4,5.

63 г натрия ацетата безводного Р растворяют в воде Р прибавляют 90 мл уксусной кислоты Р корректируют рН до значения 4,5 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Ацетатный буферный раствор с рН 4,6.

5,4 г натрия ацетата Р растворяют в 50 мл воды Р прибавляют 2,4 г уксусной кислоты ледяной Р и доводят водой Р до объема 100,0 мл. При необходимости корректируют рН раствора.

Сукцинатный буферный раствор с рН 4,6.

11,8 г янтарной кислоты Р растворяют в смеси 600 мл воды Р и 82 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Ацетатный буферный раствор с рН 4,7.

136,1 г натрия ацетата Р растворяют в 500 мл воды Р. 250 мл полученного раствора смешивают с 250 мл уксусной кислоты разбавленной Р. Встряхивают дважды со свежеприготовленным отфильтрованным раствором 0,1 г/л дитизона Р в хлороформе Р. Встряхивают с углерода тетрахлоридом Р до обесцвечивания экстракта. Водный слой фильтруют для удаления следов углерода тетрахлорида.

Ацетатный буферный раствор с рН 4,7 Р1.

136,1 г натрия ацетата Р растворяют в 500 мл воды Р. 250 мл полученного раствора смешивают с 250 мл уксусной кислоты разбавленной Р.

Ацетатный буферный раствор с рН 5,0.

К 120 мл раствора 6 г/л уксусной кислоты ледяной Р прибавляют 100 мл 0,1 М раствора калия гидроксида и около 250 мл воды Р перемешивают, корректируют рН раствором 6 г/л уксусной кислоты Р или 0,1 М раствором калия гидроксида до значения 5,0 и доводят объем полученного раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,2 М Натрия фосфата буферный раствор дейтерированный с pH 5,0.

2,76 г натрия дигидрофосфата моногидрата Р растворяют в 90 мл дейтерия оксида Р корректируют pH дейтерированным раствором фосфорной кислоты Р или 1 М раствором натрия гидроксида Р и доводят объем раствора оксидом дейтерия Р до 100 мл, перемешивают.

Фосфатный раствор с pH 5,0.

2,72 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 800 мл воды Р корректируют pH 1 М раствором калия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Цитратный буферный раствор с pH 5,0.

Готовят раствор, содержащий раствор 20,1 г/л лимонной кислоты моногидрат Р и раствор 8,0 г/л натрия гидроксида Р доводят pH хлороводородной кислотой разбавленной Р.

Буферный раствор с pH 5,2.

1,02 г калия гидрофталата Р растворяют в 30,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

0,067 М Фосфатный буферный раствор с pH 5,4.

Смешивают соответствующие объемы раствора 23,99 г/л динатрия гидрофосфата Р и раствора 9,12 г/л натрия дигидрофосфата моногидрата Р для получения раствора с pH 5,4.

Ацетатно-эдетатный буферный раствор с pH 5,5.

250 г аммония ацетата Р и 15 г натрия эдетата Р растворяют в 400 мл воды Р и прибавляют 125 мл уксусной кислоты ледяной Р.

Буферный раствор с pH 5,5.

54,4 г натрия ацетата Р растворяют в 50 мл воды Р при необходимости, нагревают до температуры 35 °С. После охлаждения медленно прибавляют 10 мл уксусной кислоты безводной Р встряхивают и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 5,5.

Раствор А. 13,61 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор В. 35,81 г динатрия гидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Смешивают 96,4 мл [раствора А](#) и 3,6 мл [раствора В](#).

Фосфатно-цитратный буферный раствор с pH 5,5.

Смешивают 56,85 мл раствора 28,4 г/л динатрия гидрофосфата безводного Р и 43,15 мл раствора 21 г/л лимонной кислоты моногидрата Р.

Фосфатный буферный раствор с pH 5,6.

Раствор А. 0,908 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор В. 1,161 г дикалия гидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора

тем же растворителем до 100,0 мл.

Смешивают 94,4 мл раствора А и 5,6 мл раствора В. При необходимости корректируют рН раствором А или раствором В до значения 5,6.

Фосфатный буферный раствор с рН 5,8.

1,19 г динатрия гидрофосфата дигидрата Р и 8,25 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Ацетатный буферный раствор с рН 6,0.

100 г аммония ацетата Р растворяют в 300 мл воды Р прибавляют 4,1 мл уксусной кислоты ледяной Р. При необходимости корректируют рН раствором аммиака Р или уксусной кислотой Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Диэтиламмония фосфата буферный раствор с рН 6,0.

68 мл фосфорной кислоты Р доводят водой Р до объема 500 мл. К 25 мл полученного раствора прибавляют 450 мл воды Р и 6 мл диэтиламина Р. При необходимости корректируют рН диэтиламиноом Р или фосфорной кислотой Р до значения $6 \pm 0,05$ и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

1 М морфолинэтансульфоната буферный раствор с рН 6,0.

48,8 г 2-[N-морфолин]этансульфоновой кислоты Р растворяют в 160 мл воды Р и прибавляют 25 мл 2 М раствор натрия гидроксида Р. Корректируют рН 2 М раствором натрия гидроксида Р до значения 6,0 и доводят почти до 250 мл. При необходимости рН корректируют 2 М раствором натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой Р до 250,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 6,0.

Смешивают 63,2 мл раствора 71,5 г/л динатрия гидрофосфата додекагидрата Р и 36,8 мл раствора 21 г/л лимонной кислоты моногидрата Р.

Фосфатный буферный раствор с рН 6,0 Р1.

6,8 г натрия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл. Корректирует рН раствором натрия гидроксида концентрированным Р.

Фосфатный буферный раствор с рН 6,0 Р2.

К 250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р прибавляют 28,5 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 6,4.

2,5 г динатрия гидрофосфата додекагидрата Р 2,5 г натрия дигидрофосфата Р и 8,2 г натрия хлорида Р растворяют в 950 мл воды Р. При необходимости корректируют рН 1 М раствором натрия гидроксида или 1 М хлороводородной кислотой до значения 6,4 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,5 М Фталатный буферный раствор с рН 6,4.

100 г калия гидрофталата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. При необходимости корректируют рН раствором натрия гидроксида концентрированным Р.

Буферный раствор с pH 6,5.

60,5 г динатрия гидрофосфата Р и 46 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р прибавляют 100 мл 0,02 М раствора натрия эдетата, 20 мг ртутихлорида Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Имидазольный буферный раствор с pH 6,5.

6,81 г имидазола Р 1,23 г магния сульфата Р и 0,73 г кальция сульфата Р растворяют в 752 мл 0,1 М хлороводородной кислоты. При необходимости корректируют pH и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,1 М Фосфатный буферный раствор с pH 6,5.

13,80 г натрия дигидрофосфата моногидрата Р растворяют в 900 мл воды дистиллированной Р корректируют pH раствором 400 г/л натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 6,5.

2,75 г натрия дигидрофосфата Р и 4,5 г натрия хлорида Р растворяют в 500 мл воды Р корректируют pH фосфатным буферным раствором с pH 8,5 Р.

Буферный раствор с pH 6,6.

К 250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р прибавляют 89,0 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,1 М Фосфатный буферный раствор с pH 6,7.

15,6 г натрия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. 17,8 г динатрия гидрофосфата дигидрата Р растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до объема 1000,0 мл. Смешивают растворы, при необходимости корректируют pH до значения 6,7.

Фосфатный забуференный солевой раствор с pH 6,8.

1,0 г калия дигидрофосфата Р 2,0 г дикалия гидрофосфата Р и 8,5 г натрия хлорида Р растворяют в 900 мл воды Р. При необходимости корректируют pH и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 6,8.

Смешивают 77,3 мл раствора 71,5 г/л динатрия гидрофосфата тадодекагидрата Р и 22,7 мл раствора 21 г/л лимонной кислоты моногидрата Р.

Фосфатный буферный раствор с pH 6,8 Р1.

К 51,0 мл раствора 27,2 г/л калия дигидрофосфата Р прибавляют 49,0 мл раствора 71,6 г/л динатрия гидрофосфата тадодекагидрата Р при необходимости корректируют pH.

Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

1 М Трис-гидрохлорида буферный раствор с pH 6,8.

60,6 г трис(гидроксиметил)аминометана Р растворяют в 400 мл воды Р корректируют pH хлороводородной кислотой Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Буферный раствор с pH 7,0.

К 1000 мл раствора, содержащего 18 г/л динатрия гидрофосфа тадодекагидрата P и 23 г/л натрия хлорида P прибавляют для установления pH достаточное количество (около 280 мл) раствора, содержащего 7,8 г/л натрия дигидрофосфата P и 23 г/л натрия хлорида P. Растворяют в полученном растворе достаточное количество натрия азиды P для получения раствора 0,2 г/л.

Малеатный буферный раствор с pH 7,0.

10,0 г натрия хлорида P 6,06 г трис(гидроксиметил)аминометана P и 4,90 г малеинового ангидрида P растворяют в 900 мл воды P корректируют pH раствором 170 г/л натрия гидроксида P и доводят объем раствора водой P до 1000,0 мл.

Хранят при температуре от 2 °C до 8 °C. Срок хранения 3 сут.

0,025 М Фосфатный буферный раствор с pH 7,0.

Смешивают 1 объем 0,063 М фосфатного буферного раствора с pH 7,0 P с 1,5 объемами воды P.

0,03 М Фосфатный буферный раствор с pH 7,0.

5,2 г дикалия гидрофосфата P растворяют в 900 мл воды для хроматографии P. Корректируют pH раствора фосфорной кислотой P до значения 7,0 +/- 0,1 и доводят объем раствора водой для хроматографии P до 1000 мл.

0,05 М Фосфатный раствор с pH 7,0.

Смешивают 34 мл воды P и 100 мл 0,067 М фосфатного буферного раствора с pH 7,0 P.

0,063 М Фосфатный буферный раствор с pH 7,0.

5,18 г динатрия гидрофосфата безводного P и 3,65 г натрия дигидрофосфата моногидрата P растворяют в 950 мл воды P корректируют pH фосфорной кислотой P и доводят объем раствора водой P до 1000,0 мл.

0,067 М Фосфатный буферный раствор с pH 7,0.

Раствор А. 0,908 г калия дигидрофосфата P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Раствор В. 2,38 г динатрия гидрофосфа тадодекагидрата P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Смешивают 38,9 мл [раствора А](#) и 61,1 мл [раствора В](#), при необходимости корректируют pH.

0,1 М Фосфатный буферный раствор с pH 7,0.

1,361 г калия дигидрофосфата P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Корректируют pH раствором 35 г/л динатрия гидрофосфа тадодекагидрата P.

Фосфатный буферный раствор с pH 7,0.

Смешивают 82,4 мл раствора 71,5 г/л динатрия гидрофосфа тадодекагидрата P и 17,6 мл раствора 21 г/л лимонной кислоты моногидрата P.

Фосфатный буферный раствор с pH 7,0 P1.

Смешивают 250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р и 148,2 мл раствора 8 г/л натрия гидроксида Р при необходимости корректируют рН и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,0 Р2.

Смешивают 50,0 мл раствора 136 г/л калия дигидрофосфата Р и 29,5 мл 1 М раствора натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл, при необходимости корректируют рН до значения 7,0 +/- 0,1.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,0 Р3.

5 г калия дигидрофосфата Р и 11 г дикалиягидрофосфата Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН фосфорной кислотой разбавленной Р или раствором натрия гидроксида разбавленным Р до значения 7,0 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл, перемешивают.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,0 Р4.

28,4 г динатрия гидрофосфата безводного Р и 18,2 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 500 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,0 Р5.

28,4 г динатрия гидрофосфата безводного Р растворяют в 800 мл воды Р корректируют рН 30% (м/м) раствором фосфорной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,0 Р6.

3,56 г динатрия гидрофосфат адигидрата Р растворяют в 950 мл воды для хроматографии Р корректируют рН фосфорной кислотой Р и доводят объем раствора водой для хроматографии Р до 1000 мл.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,0 Р7.

35 г дикалия гидрофосфата Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН фосфорной кислотой разбавленной Р до значения 7,0 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Калия фосфата буферный раствор с рН 7,0.

10 мг бычьего альбумина Р и 68 мг калия дигидрофосфата Р растворяют в 30 мл воды Р. При необходимости корректируют рН калия гидроксидом Р до значения 7,0, доводят объем раствора водой Р до 50 мл и фильтруют.

Натрий/кальция ацетатный буферный раствор с рН 7,0.

10 мг бычьего альбумина Р и 32 мг кальция ацетата Р растворяют в 60 мл воды Р. Прибавляют 580 мкл уксусной кислоты ледяной Р корректируют рН 2 М раствором натрия гидроксида до значения 7,0, доводят объем раствора водой Р до 100 мл и фильтруют.

Тетрабутиламмония буферный раствор с рН 7,0.

6,16 г аммония ацетата Р растворяют в смеси 15 мл раствора 400 г/л тетрабутиламмония гидроксида Р и 185 мл воды Р корректируют рН азотной кислотой Р.

Забуференный солевой раствор с рН 7,2.

8,0 г натрия хлорида Р 0,2 г калия хлорида Р 0,1 г кальция хлорида безводного Р 0,1 г магния

хлорида Р 3,18 г динатрия гидрофосфа тадодекагидрата Р и 0,2 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Буферный раствор с рН 7,2.

К 250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р прибавляют 175,0 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида. Доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл и, при необходимости, корректируют рН.

Фосфатно-альбуминовый забуференный солевой раствор с рН 7,2.

10,75 г динатрия гидрофосфа тадодекагидрата Р 7,6 г натрия хлорида Р и 10 г альбумина бычьего Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием корректируют рН раствором натрия гидроксида разбавленным Р или фосфорной кислотой разбавленной Р.

Фосфатно-альбуминовый забуференный солевой раствор с рН 7,2 Р1.

10,75 г динатрия гидрофосфа тадодекагидрата Р 7,6 г натрия хлорида Р и 1 г альбумина бычьего Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием корректируют рН раствором натрия гидроксида разбавленным Р или фосфорной кислотой разбавленной Р.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,2.

Смешивают 87,0 мл раствора 71,5 г/л динатрия гидрофосфа тадодекагидрата Р и 13,0 мл раствора 21 г/л лимонной кислоты моногидрата Р.

Имидазольный буферный раствор с рН 7,3.

3,4 г имидазола Р и 5,8 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р прибавляют 18,6 мл 1 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл. При необходимости корректируют рН.

Барбиталовый буферный раствор с рН 7,4.

Смешивают 50 мл раствора, содержащего 19,44 г/л натрия ацетата Р и 29,46 г/л барбитала натрия Р в воде Р с 50,5 мл 0,1 М хлороводородной кислоты, прибавляют 20 мл раствора 85 г/л натрия хлорида Р и доводят объем раствора водой Р до 250 мл.

Буферный раствор с рН 7,4.

0,6 г калия дигидрофосфата Р 6,4 г динатрия гидрофосфа тадодекагидрата Р и 5,85 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. При необходимости корректируют рН.

Фосфатный забуференный солевой раствор с рН 7,4.

2,38 г динатрия гидрофосфа тадодекагидрата Р 0,19 г калия дигидрофосфата Р 8,0 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. При необходимости корректируют рН.

Фосфатный буферный раствор с рН 7,4.

К 393,4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида прибавляют 250,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р.

Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор с рН 7,4.

30,3 г трис(гидроксиметил)аминометана Р растворяют в приблизительно 200 мл воды Р прибавляют 183 мл 1 М хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Примечание: при комнатной температуре рН раствора от 7,7 до 7,8, при температуре 37 °С - 7,4; данный раствор стабилен в течение нескольких месяцев при температуре 4 °С.

Трис(гидроксиметил)аминометан-натрия хлорида буферный раствор с рН 7,4.

6,08 г трис(гидроксиметил)аминометана Р и 8,77 г натрия хлорида Р растворяют в 500 мл воды дистиллированной Р прибавляют 10,0 г альбумина бычьего Р. Корректируют рН хлороводородной кислотой Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 1000,0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометан-натрия хлорида буферный раствор с рН 7,4 Р1.

0,1 г альбумина бычьего Р растворяют в смеси 2 мл трис(гидроксиметил)аминометана буферного раствора с рН 7,4 Р и 50 мл раствора 5,84 мг/мл натрия хлорида Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Трис-натрия ацетата буферный раствор с рН 7,4.

6,3 г трис(гидроксиметил)аминометана Р и 4,9 г натрия ацетата безводного Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН серной кислотой Р до значения 7,4 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Трис-натрия ацетат натрия хлорида буферный раствор с рН 7,4.

30,0 г трис(гидроксиметил)аминометана Р 14,5 г натрия ацетата безводного Р и 14,6 г натрия хлорида Р растворяют в 900 мл воды Р прибавляют 0,50 г альбумина бычьего Р корректируют рН серной кислотой Р до значения 7,4 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Боратный буферный раствор с рН 7,5.

2,5 г натрия хлорида Р 2,85 г динатрия тетрабората Р и 10,5 г борной кислоты Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. При необходимости корректируют рН.

Хранят при температуре от 2 °С до 8 °С.

Буферный (HEPES) раствор с рН 7,5.

2,38 г 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоты Р растворяют в приблизительно 90 мл воды Р корректируют рН раствором натрия гидроксида Р до значения 7,5 и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

0,05 М Фосфатный буферный раствор с рН 7,5.

0,89 г динатрия гидрофосфат адигидрата Р растворяют в приблизительно 80 мл воды Р корректируют рН 8,5% (об/об) раствором фосфорной кислоты Р до значения 7,5 и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

0,2 М Фосфатный буферный раствор с рН 7,5.

27,22 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 930 мл воды Р корректируют рН раствором 300 г/л калия гидроксида Р до значения 7,5 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,33 М Фосфатный буферный раствор с рН 7,5.

Раствор А. 119,31 г динатрия гидрофосфата тадодекагидрата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор В. 45,36 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Смешивают 85 мл раствора А и 15 мл раствора В, при необходимости корректируют рН.

0,05 М Трис-гидрохлорида буферный раствор с рН 7,5.

6,057 г трис(гидроксиметил)аминометана Р растворяют в воде Р при необходимости корректируют рН хлороводородной кислотой Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

1 М Трис-гидрохлорида буферный раствор с рН 7,5.

12,11 г трис(гидроксиметил)аминометана Р растворяют в 90 мл воды Р корректируют рН хлороводородной кислотой Р до значения 7,5 и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор с рН 7,5.

7,27 г трис(гидроксиметил)аминометана Р и 5,27 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р при необходимости корректируют рН и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Натрия цитрата буферный раствор с рН 7,8 (0,034 М раствор натрия цитрата и 0,101 М раствор натрия хлорида).

10,0 г натрия цитрата Р и 5,90 г натрия хлорида Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН хлороводородной кислотой Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

0,0015 М Боратный буферный раствор с рН 8,0.

0,572 г динатрия тетрабората Р и 2,94 г кальция хлорида Р растворяют в 800 мл воды Р корректируют рН 1 М хлороводородной кислотой и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Буферный раствор с рН 8,0.

К 50,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р прибавляют 46,8 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 200,0 мл.

Буферный раствор с рН 8,0 Р1.

20 г дикалия гидрофосфата Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН фосфорной кислотой Р и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

0,02 М Фосфатный буферный раствор с рН 8,0.

К 50,0 мл 0,2 М раствора калия дигидрофосфата Р прибавляют 46,8 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

0,02 М Натрия фосфата буферный раствор с рН 8,0.

0,31 г натрия дигидрофосфата Р растворяют в 70 мл воды Р корректируют рН 1 М раствором натрия гидроксида до значения 8,0 и доводят объем раствора водой Р до 100 мл.

0,1 М Фосфатный буферный раствор с рН 8,0.

0,523 г калия дигидрофосфата Р и 16,73 г дикалия гидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

1 М Фосфатный буферный раствор с рН 8,0.

136,1 г калия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р корректируют рН 1 М раствором натрия гидроксида и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

1 М Трис-гидрохлорида буферный раствор с рН 8,0.

121,1 г трис(гидроксиметил)аминометана Р и 1,47 г кальция хлорида Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН хлороводородной кислотой Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Трис-гидрохлорида буферный раствор с рН 8,0.

1,21 г трис(гидроксиметил)аминометана Р и 29,4 мг кальция хлорида Р растворяют в воде Р корректируют рН 1 М хлороводородной кислотой и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Трис-натрия ацетата буферный раствор с рН 8,0.

6,3 г трис(гидроксиметил)аминометана Р и 4,9 г натрия ацетата безводного Р растворяют в 900 мл воды Р корректируют рН серной кислотой Р до значения 8,0 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Трис-натрия ацетат натрия хлорида буферный раствор с рН 8,0.

30,0 г трис(гидроксиметил)аминометана Р 14,5 г натрия ацетата безводного Р и 14,6 г натрия хлорида Р растворяют в 900 мл воды Р прибавляют 0,50 г альбумина бычьего Р корректируют рН серной кислотой Р до значения 8,0 и доводят объем раствора водой Р до 1000 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор с рН 8,1.

0,294 г кальция хлорида Р растворяют в 40 мл раствора трис(гидроксиметил)аминометана Р корректируют рН 1 М хлороводородной кислотой и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Трис-глицина буферный раствор с рН 8,3.

6,0 г трис(гидроксиметил)аминометана Р и 28,8 г глицина Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Непосредственно перед использованием к 10 объемам раствора прибавляют 10 объемов воды Р.

Трис-гидрохлорида буферный раствор с рН 8,3.

9,0 г трис(гидроксиметил)аминометана Р растворяют в 2900 мл воды Р корректируют рН 1 М хлороводородной кислотой и доводят объем раствора водой Р до 3000,0 мл.

Барбиталовый буферный раствор с рН 8,4.

8,25 г барбитала натрия Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Трис-ЭДТА-BSA буферный раствор с рН 8,4.

6,1 г трис(гидроксиметил)аминометана Р 2,8 г натрия эдетата Р 10,2 г натрия хлорида Р и 10 г альбумина бычьего Р растворяют в воде Р корректируют рН 1 М хлороводородной кислотой до значения 8,4 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Трис-(гидроксиметил)аминометана-ЭДТА буферный раствор с pH 8,4.

5,12 г натрия хлорида P 3,03 г трис(гидроксиметил)аминометана P и 1,40 г натрия эдетата P растворяют в 250 мл воды дистиллированной P корректируют pH хлороводородной кислотой P до значения 8,4 и доводят объем раствора водой дистиллированной P до 500,0 мл.

Гуанидин-трис(гидроксиметил)аминометан-ЭДТА буферный раствор с pH 8,5.

1,0 г натрия эдетата P 12,1 г трис(гидроксиметил)аминометана P и 57,0 г гуанидина гидрохлорида P растворяют в 35 мл воды P корректируют pH хлороводородной кислотой P до значения 8,5 и доводят объем раствора водой P до 100 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 8,5.

3,5 г дикалия гидрофосфата P и 4,5 г натрия хлорида P растворяют в 500 мл воды P корректируют pH смесью равных объемов фосфорной кислоты разбавленной P и воды P.

Трис-ацетатный буферный раствор с pH 8,5.

0,294 г кальция хлорида P и 12,11 г трис(гидроксиметил)аминометана P растворяют в воде P корректируют pH уксусной кислотой P и доводят объем раствора водой P до 1000,0 мл.

Барбиталовый буферный раствор с pH 8,6 P1.

1,38 г барбитала P 8,76 г барбитата натрия P и 0,38 г кальция лактатапентагидрата P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

1,5 М Трис-гидрохлорида буферный раствор с pH 8,8.

90,8 г трис(гидроксиметил)аминометана P растворяют в 400 мл воды P корректируют pH хлороводородной кислотой P и доводят объем раствора водой P до 500,0 мл.

3 М Трис-гидрохлорида буферный раствор с pH 8,8.

363,3 г трис(гидроксиметил)аминометана P растворяют в 500 мл воды P корректируют pH хлороводородной кислотой P и доводят объем раствора водой P до 1000,0 мл.

Фосфатный буферный раствор с pH 9,0.

1,74 г калия дигидрофосфата P растворяют в 80 мл воды P при необходимости корректируют pH 1 М раствором калия гидроксида и доводят объем раствора водой P до 100,0 мл.

Буферный раствор с pH 9,0.

6,18 г борной кислоты P растворяют в 0,1 М растворе калия хлорида P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл, прибавляют 420,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Буферный раствор с pH 9,0 P1.

6,20 г борной кислоты P растворяют в 500 мл воды P корректируют pH 1 М раствором натрия гидроксида (около 41,5 мл) и доводят объем раствора водой P до 1000,0 мл.

Трис(гидроксиметил)аминометана буферный раствор с pH 9,0.

1,21 г трис(гидроксиметил)аминометана P растворяют в 950 мл воды для хроматографии P корректируют pH уксусной кислотой P до значения 9,0 и доводят объем раствора водой для хроматографии P до 1000,0 мл.

0,05 М Трис-гидрохлорида буферный раствор с рН 9,0.

0,605 г трис(гидроксиметил)аминометана Р растворяют в воде Р корректируют рН 1 М хлороводородной кислотой Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Аммония хлорида буферный раствор с рН 9,5.

33,5 г аммония хлорида Р растворяют в 150 мл воды Р прибавляют 42,0 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят объем раствора водой Р до 250,0 мл.

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

Аммиачный буферный раствор с рН 10,0.

5,4 г аммония хлорида Р растворяют в 20 мл воды Р прибавляют 35,0 мл раствора аммиака Р и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Боратный буферный раствор с рН 10,0.

12,4 г борной кислоты Р помещают в мерную колбу вместимостью 500,0 мл, прибавляют 300 мл воды Р для суспендирования борной кислоты. Добавляют 100 мл раствора 56 г/л калия гидроксида Р и перемешивают до растворения борной кислоты. Корректируют рН до значения 10,0, медленно добавляя раствор 56 г/л калия гидроксида Р (обычно требуется около 60 мл), перемешивают и доводят водой Р почти до 500 мл. При необходимости рН корректируют борной кислотой Р или раствором 56 г/л калия гидроксида Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

Диэтанолamina буферный раствор с рН 10,0.

96,4 г диэтанолamina Р растворяют в воде Р доводят объем раствора тем же растворителем до 400 мл, прибавляют 0,5 мл раствора 186 г/л магния хлорида Р корректируют рН 1 М хлороводородной кислотой и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

0,1 М аммиачный буферный раствор с рН 10,3.

7,91 г аммония карбоната Р растворяют в 800 мл воды Р корректируют рН раствором натрия гидроксида разбавленным Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Аммиачный буферный раствор с рН 10,4.

70 г аммония хлорида Р растворяют в 200 мл воды Р прибавляют 330 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл. При необходимости корректируют рН аммиаком Р до значения 10,4.

Боратный буферный раствор с рН 10,4.

24,64 г борной кислоты Р растворяют в 900 мл воды дистиллированной Р корректируют рН раствором 400 г/л натрия гидроксида Р и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 1000 мл.

Аммиачный буферный раствор с рН 10,7.

67,5 г аммония хлорида Р растворяют в воде Р прибавляют 570 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Буферный раствор с рН 10,9.

6,75 г аммония хлорида Р растворяют в растворе аммиака Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Буфер для регулирования ионной силы.

58,5 г натрия хлорида Р 57,0 мл уксусной кислоты ледяной Р 61,5 г натрия ацетата Р и 5,0 г циклогексилена динитрилтетрауксусной кислоты Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 500,0 мл. Корректируют рН раствором 335 г/л натрия гидроксида Р до значений от 5,0 до 5,5 и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 1000,0 мл.

Буфер для регулирования ионной силы Р1.

Раствор А. 210 г лимонной кислоты моногидрата Р растворяют в 400 мл воды дистиллированной Р корректируют рН раствором аммиака концентрированным Р до значения 7,0 и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 1000,0 мл.

Раствор В. 132 г аммония фосфата Р растворяют в воде дистиллированной Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Раствор С. К суспензии 292 г (этилендинитрил)тетрауксусной кислоты Р приблизительно в 500 мл воды дистиллированной Р прибавляют около 200 мл раствора аммиака концентрированного Р до растворения, корректируют рН раствором аммиака концентрированного Р до значений от 6 до 7 и доводят объем раствора водой дистиллированной Р до 1000,0 мл.

Смешивают равные объемы растворов А, В и С и корректируют рН раствором аммиака концентрированным Р до значения 7,5.

Буферный раствор с рН 11.

6,21 г борной кислоты Р 4,00 г натрия гидроксида Р 3,70 г калия хлорида Р растворяют в 500 мл воды Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

0,1 М фосфатный буферный раствор с рН 11,3.

17,4 г дикалия гидрофосфата Р растворяют в приблизительно 950 мл воды Р корректируют рН раствором 100 г/л калия гидроксида Р до значения 11,3 и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

2.2.2. РЕАКТИВЫ, ТИТРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ОБЪЕМНОГО АНАЛИЗА

202020001-2019

2.2.2.1. Исходные стандартные вещества для титрованных растворов

Исходные стандартные вещества для установки титра титрованных растворов обозначают буквами РО (реактив основной). Первичные стандартные образцы соответствующего качества могут быть получены из коммерческих источников или приготовлены следующим образом.

Бензойная кислота. $C_7H_6O_2$. (M_r 122,1). [65-85-0].

Бензойную кислоту Р сублимируют в соответствующем приборе.

Калия бромат. $KBrO_3$. (M_r 167,0). [7758-01-2].

Калия бромат Р перекристаллизовывают из кипящей воды Р. Кристаллы собирают и сушат до

постоянной массы при температуре 180 °С.

Калия гидрофталат. $C_8H_5KO_4$. (M_r 204,2). [877-24-7].

Калия гидрофталат Р перекристаллизовывают из кипящей воды Р. Кристаллы собирают при температуре выше 35 °С и сушат до постоянной массы при температуре 110 °С.

Мышьяка триоксид. As_2O_3 . (M_r 197,8). [1327-53-3].

Мышьяка оксид Р возгоняют в соответствующем приборе.

Хранят над силикагелем безводным Р.

Натрия карбонат. N_2CO_3 . (M_r 106,0). [497-19-8].

Насыщенный раствор натрия карбоната Р фильтруют при комнатной температуре. Через фильтрат медленно пропускают поток углерода диоксида Р при постоянном охлаждении и перемешивании. Через 2 ч осадок собирают на стеклянном фильтре (2.1.1.2), промывают фильтр ледяной водой Р, насыщенной углерода диоксидом. Сушат при температуре от 100 °С до 105 °С и прокаливают до постоянной массы при температуре от 270 °С до 300 °С, периодически перемешивая.

Натрия хлорид. $NaCl$. (M_r 58,44). [7647-14-5].

К 1 объему насыщенного раствора натрия хлорида Р прибавляют 2 объема хлороводородной кислоты Р. Полученные кристаллы собирают и промывают хлороводородной кислотой Р1, которую удаляют нагреванием на водяной бане. Прокаливают до постоянной массы при температуре 300 °С.

Сульфаниловая кислота. $C_6H_7NO_3S$. (M_r 173,2). [121-57-3].

Сульфаниловую кислоту Р перекристаллизовывают из кипящей воды Р, фильтруют и сушат до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С.

Цинк. Zn . (A_r 65,4). [7440-66-6].

Используют цинк с содержанием не менее 99,9% Zn .

202020002-2019

2.2.2.2. Титрованные растворы

Титрованными растворами называют растворы с точно известной концентрацией, предназначенные для титриметрического анализа.

Титрованные растворы готовят в соответствии с обычными требованиями химического анализа. Проверку точности используемого оборудования проводят для того, чтобы удостовериться в ее пригодности для предполагаемого применения. Концентрацию титрованных растворов выражают молярной концентрацией, т.е., количеством моль вещества, растворенным в 1 л раствора. Раствор, содержащий x моль в одном литре, обозначают x М раствором.

Концентрация титрованных растворов не должна отличаться от указанной более чем на 10%. Молярную концентрацию титрованных растворов определяют в результате соответствующего числа титрований. При этом относительное стандартное отклонение не должно превышать 0,2%. Титрованные растворы стандартизируют описанными ниже методами. Если титрованный раствор используют в количественном анализе, в котором конечную точку определяют

электрохимическим методом (например, методами амперометрии или потенциометрии), раствор стандартизируют тем же методом. Среды, в которых стандартизируют и далее используют титрованный раствор, должны быть по составу идентичны.

Растворы, более разбавленные, чем описанные ниже, получают разбавлением последних водой, свободной от углерода диоксида, Р в соответствии с указаниями при установке титра. Поправочные коэффициенты исходных и полученных растворов должны быть одинаковы.

1 М раствор азотной кислоты.

96,6 г азотной кислоты Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Установка титра. 0,950 г триметанола Р_О растворяют в 50 мл воды Р, титруют приготовленным раствором азотной кислоты потенциметрически (2.1.2.19) или, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового оранжевого Р, до появления красновато-желтого окрашивания.

1 мл 1 М раствора азотной кислоты соответствует 121,1 мг $C_4H_{11}NO_3$.

0,1 М раствор аммония тиоцианата.

7,612 г аммония тиоцианата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата прибавляют 25 мл воды Р, 2 мл азотной кислоты разбавленной Р, 2 мл раствора железа (III) аммония сульфата Р₂ и титруют приготовленным раствором аммония тиоцианата до появления красновато-желтого окрашивания.

0,01 М раствор аммония тиоцианата.

100,0 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата разбавляют водой до объема 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл 0,01 М раствора серебра нитрата прибавляют 25 мл воды Р, 2 мл азотной кислоты разбавленной Р, 2 мл раствора железа (III) аммония сульфата Р₂ и далее поступают, как указано при установке титра 0,1 М раствора аммония тиоцианата.

1 мл 0,01 М раствора серебра нитрата соответствует 0,7612 мг NH_4SCN .

0,1 М раствор аммония церия нитрата.

Раствор, содержащий 56 мл серной кислоты Р и 54,82 г аммония церия нитрата Р, встряхивают в течение 2 мин, прибавляют последовательно пять порций воды Р по 100 мл, перемешивая после каждого прибавления. Доводят объем прозрачного раствора водой Р до 1000,0 мл. Титр полученного раствора устанавливают через 10 сут.

Установка титра. 0,300 г железа этилендиаммония сульфата Р_О в 50 мл раствора 49 г/л серной кислоты Р титруют приготовленным раствором аммония церия нитрата потенциметрически (2.1.2.19) или используя 0,1 мл ферроина Р в качестве индикатора.

1 мл 0,1 М раствора аммония церия нитрата соответствует 38,21 мг $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$.

Хранят в защищенном от света месте.

0,01 М раствор аммония церия нитрата.

К 100,0 мл 0,1 М раствора аммония церия нитрата прибавляют при охлаждении 30 мл серной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,1 М раствор аммония церия сульфата.

65,0 г аммония церия сульфата Р растворяют в смеси 500 мл воды Р и 30 мл серной кислоты Р; охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,300 г железа (II) этилендиаммония сульфата РО в 50 мл раствора 49 г/л серной кислоты Р титруют приготовленным раствором аммония церия сульфата потенциометрически (2.1.2.19) или используя 0,1 мл ферроина Р в качестве индикатора.

1 мл 0,1 М раствора аммония церия сульфата соответствует 38,21 мг $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

0,01 М раствор аммония церия сульфата.

К 100,0 мл 0,1 М раствора аммония церия сульфата прибавляют при охлаждении 30 мл серной кислоты Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

0,05 М раствор бария перхлората.

15,8 г бария гидроксида Р растворяют в смеси 7,5 мл хлорной кислоты Р и 75 мл воды Р, доводят рН раствора хлорной кислотой Р до значения 3 и фильтруют при необходимости. Прибавляют 150 мл 96% этанола Р, разбавляют водой Р до объема 250 мл и доводят объем раствора буферным раствором с рН 3,7 Р до 1000,0 мл.

Установка титра. К 5,0 мл 0,05 М раствора серной кислоты прибавляют 5 мл воды Р, 50 мл буферного раствора с рН 3,7, 0,5 мл ализарина S раствора Р и титруют приготовленным раствором бария перхлората до появления оранжево-красного окрашивания. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0,025 М раствор бария перхлората.

500,0 мл 0,05 М раствора бария перхлората доводят буферным раствором с рН 3,7 Р до объема 1000,0 мл.

0,005 М раствор бария перхлората.

10,0 мл 0,05 М раствора бария перхлората доводят буферным раствором до объема 100,0 мл. Приготовление буферного раствора: к 15,0 мл уксусной кислоты Р прибавляют 60,0 мл 2-пропанола Р, корректируют рН раствором аммиака Р до значения 3,7 и доводят водой Р до объема 100,0 мл.

0,1 М раствор бария хлорида.

24,4 г бария хлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл приготовленного раствора бария хлорида прибавляют 60 мл воды Р, 3 мл раствора аммиака концентрированного Р, 0,5 - 1 мг фталеинового пурпурного Р и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата. Когда окраска раствора начнет ослабевать, прибавляют 50 мл 96% этанола Р и продолжают титрование до исчезновения синевато-фиолетового окрашивания.

0,004 М раствор бензэтония хлорида.

1,792 г бензэтония хлорида Р, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре от 100 °С до 105 °С, растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,350 г высушенного бензэтония хлорида растворяют в 35 мл смеси,

состоящей из 30 объемов уксусной кислоты безводной Р и 70 объемов уксусного ангидрида Р ититруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового Р. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 44,81 мг $C_{27}H_{42}ClNO_2$.

0,0167 М раствор бромид-бромата.

2,7835 г калия бромата PO и 13 г калия бромида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,01 М раствор висмута нитрат.

4,86 г висмута нитрата пентагидрат Р растворяют в 60 мл азотной кислоты разбавленной Р и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл приготовленного раствора висмута нитрата прибавляют 50 мл воды Р и титруют 0,01 М раствором натрия эдетата, используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора 1 г/л ксиленола оранжевого Р.

0,1 М раствор железа аммония сульфата.

50,0 г железа (III) аммония сульфата Р растворяют в смеси 6 мл кислоты серной Р и 300 мл воды Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл раствора приготовленного железа аммония сульфата прибавляют 35 мл воды Р, 3 мл хлороводородной кислоты Р и 1 г калия йодида Р и через 10 мин титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата потенциметрически (2.1.2.19) или, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 48,22 мг $FeNH_4(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$.

0,1 М раствор железа сульфата.

27,80 г железа (II) сульфата Р растворяют в 500 мл серной кислоты разбавленной Р и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл приготовленного раствора железа сульфата прибавляют 3 мл фосфорной кислоты Р и тотчас титруют 0,02 М раствором калия перманганата.

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

0,1 М раствор йода.

25,5 г йода Р и 40 г калия йодида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл полученного раствора йода прибавляют 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р, 40 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала Р.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг I_2 .

Хранят в защищенном от света месте.

0,5 М раствор йода.

127 г йода Р и 200 г калия йодида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же

растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 2,0 приготовленного раствора йода прибавляют 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р, 50 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала Р.

Хранят в защищенном от света месте.

0,05 М раствор йода.

12,7 г йода Р и 20 г калия йодида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл раствора йода прибавляют 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р, 40 мл воды Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата потенциометрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора раствор крахмала Р.

Хранят в защищенном от света месте.

0,01 М раствор йода.

0,3 г калия йодида Р растворяют в 20,0 мл 0,05 М раствора йода и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл.

Установка титра. К 25 мл полученного раствора йода прибавляют 1 мл уксусной кислоты разбавленной Р, 25 мл воды Р и титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала Р.

1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата соответствует 1,269 мг I₂.

0,033 М раствор калия бромата.

5,5670 г РО калия бромата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,02 М раствор калия бромата.

3,340 г РО калия бромата растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

0,0167 М раствор калия бромата.

Готовят путем разбавления 0,033 М раствора калия бромата.

0,0083 М раствор калия бромата.

Готовят путем разбавления 0,033 М раствора калия бромата.

1 М раствор калия гидроксида.

60 г калия гидроксида Р растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 20,0 мл приготовленного раствора калия гидроксида титруют 1 М хлороводородной кислотой, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора фенолфталеина Р.

0,1 М раствор калия гидроксида.

6 г калия гидроксида Р растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,150 г калия гидрофталата РО в 50 мл воды Р титруют приготовленным раствором калия гидроксида потенциметрически (2.1.2.19) или, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 0,1 М гидроксида калия соответствует 20,42 мг $C_8H_5KO_4$.

0,5 М раствор калия гидроксида в спирте (60%, об/об).

3 г калия гидроксида Р растворяют в спирте (60%, об/об), свободном от альдегидов, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100,0 мл.

Установка титра. 0,500 г бензойной кислоты РО растворяют в 10 мл воды Р и 40 мл 96% этанола Р титруют приготовленным раствором гидроксида калия потенциметрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 0,5 М гидроксида калия в спирте (60%, об/об) соответствует 61,06 мг $C_7H_6O_2$.

0,5 М раствор калия гидроксида спиртовой.

3 г калия гидроксида Р растворяют в 5 мл воды Р и доводят объем раствора спиртом, свободным от альдегидов, Р до 100,0 мл.

Установка титра. 0,500 г бензойной кислоты РО растворяют в 10 мл воды Р и 40 мл 96% этанола Р и титруют приготовленным раствором гидроксида калия потенциметрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 0,5 М раствора гидроксида калия спиртового соответствует 61,06 мг $C_7H_6O_2$.

Для разбавления используют спирт, свободный от альдегидов, Р.

0,1 М раствор калия гидроксида спиртовой.

20,0 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового доводят спиртом, свободным от альдегидов, Р до объема 100,0 мл.

0,01 М раствор калия гидроксида спиртовой.

2,0 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового доводят спиртом, свободным от альдегидов, Р до объема 100,0 мл.

0,1 М раствор калия гидрофталата.

Около 800 мл кислоты уксусной безводной Р помещают в коническую колбу, прибавляют 20,42 г РО калия гидрофталата и нагревают на водяной бане до растворения, защищая от действия влаги. Охлаждают до температуры 20 °С и доводят объем раствора кислотой уксусной безводной Р до 1000,0 мл.

0,0167 М раствор калия дихромата.

4,90 г калия дихромата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора калия дихромата прибавляют 1 г калия йодида Р, 7 мл хлороводородной кислоты разбавленной Р, 250 мл воды Р и титруют 0,1 М

раствором натрия тиосульфата до перехода окраски раствора от синей до светло-зеленой, используя в качестве индикатора 3 мл раствора крахмала Р.

0,05 М раствор калия йодата.

10,70 г калия йодата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 15,0 мл приготовленного раствора йодата калия доводят водой Р до объема 40,0 мл, прибавляют 1 г калия йодида Р и 5 мл серной кислоты разбавленной Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата потенциметрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р, прибавляемого в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,567 мг KIO_3 .

0,0167 М раствор калия йодата.

3,567 г калия йодата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора калия йодата прибавляют 2 г калия йодида Р, 25 мл серной кислоты разбавленной Р и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р, прибавляемого в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,567 мг KIO_3 .

0,001 М раствор калия йодида.

10,0 мл раствора калия йодида Р доводят водой Р до объема 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят водой Р до объема 500,0 мл.

0,02 М раствор калия перманганата.

3,2 г калия перманганата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл. Полученный раствор нагревают на водяной бане в течение 1 ч, охлаждают и фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.1.2).

Установка титра. 0,300 г железа (II) этилендиаммония сульфата РО растворяют в 50 мл раствора 49 г/л серной кислоты Р и титруют приготовленным раствором калия перманганата потенциметрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,1 мл ферроина Р. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

1 мл 0,02 М калия перманганата соответствует 38,21 мг $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_{10}\text{N}_2)(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Хранят в защищенном от света месте.

0,1 М раствор лантана нитрата.

43,30 г лантана нитрата Р растворяют в воде Р и доводят тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20 мл приготовленного раствора лантана нитрата прибавляют 15 мл воды Р и 25 мл 0,1 М раствора натрия эдетата. Добавляют около 50 мг ксиленолового оранжевого Р, около 2 г гексаметилентетрамина Р и титруют 0,1 М раствором цинка сульфата до перехода окраски от желтой до фиолетово-розовой.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 43,30 мг $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

0,1 М раствор лития метилата.

0,694 г лития Р растворяют в 150 мл метанола безводного Р и доводят объем раствора толуолом Р до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10 мл диметилформамида Р прибавляют 0,05 мл раствора 3 г/л тимолового синего Р в метаноле Р и титруют приготовленным раствором лития метилата до получения синего окрашивания раствора. Тотчас прибавляют 0,200 г бензойной кислоты РО, перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором лития метилата до повторного получения синего окрашивания раствора. Во время титрования раствор защищают от атмосферного углерода диоксида. Титр раствора лития метилата устанавливают по объему титранта, израсходованного при повторном титровании. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора лития метилата соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

0,1 М раствор магния хлорида.

20,33 г магния хлорида Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. Проводят определение магния методом комплексометрии (2.1.5.11).

0,02 М раствор меди сульфата.

5,0 г меди сульфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора меди сульфата прибавляют 2 г натрия ацетата Р, 0,1 мл раствора пиридилазонафтола Р и титруют 0,02 М раствором натрия эдетата до изменения окраски от фиолетово-синей до ярко-зеленой. Вблизи точки эквивалентности титруют медленно.

0,1 М раствор натрия арсенита.

Количество РО мышьяка триоксида, эквивалентное 4,946 г As_2O_3 , растворяют в смеси 20 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и 20 мл воды Р, доводят объем раствора водой Р до 400 мл и нейтрализуют хлороводородной кислотой разбавленной Р по лакмусовой бумаге Р. Растворяют в полученном растворе 2 г натрия гидрокарбоната Р и доводят объем раствора водой Р до 500,0 мл.

1 М раствор натрия гидроксида.

42 г натрия гидроксида Р растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 1,50 г калия гидрофталата РО растворяют в 50 мл воды Р и титруют приготовленным раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р.

1 мл 1 М натрия гидроксида соответствует 204,2 мг $C_8H_5KO_4$.

При необходимости использования раствора натрия гидроксида, свободного от карбонатов, его готовят следующим образом. Растворяют натрия гидроксид Р в воде Р до получения раствора от 400 г/л до 600 г/л и выдерживают. Прозрачную жидкость над осадком декантируют, защищая от воздействия углерода диоксида, разбавляют водой, свободной от углерода диоксида, Р до необходимой молярной концентрации. Раствор должен выдерживать следующее испытание.

Титруют 20,0 мл хлороводородной кислоты той же молярной концентрации, что и приготовленный раствор натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолфталеина Р. В точке эквивалентности прибавляют небольшое количество кислоты, необходимое для исчезновения розового окрашивания; концентрируют раствор до 20 мл кипячением; во время кипячения прибавляют кислоту в количестве, необходимом для исчезновения розового окрашивания, которое не должно возобновляться при длительном кипячении. Объем израсходованной кислоты не должен превышать 0,1 мл.

0,1 М раствор натрия гидроксида.

100,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида доводят водой, свободной от углерода диоксида, Р до объема 1000,0 мл.

Установка титра. Проводят титрование, описанное для 1 М раствора натрия гидроксида, используя 0,150 г раствор калия гидрофталата РО в 50 мл воды Р.

1 мл 0,1 М натрия гидроксида соответствует 20,42 мг $C_8H_5KO_4$.

Установка титра (при количественном определении галогенидов органических оснований). 0,100 г РО бензойной кислоты растворяют в смеси 5 мл 0,01 М хлороводородной кислоты и 50 мл 96% этанола Р. Титруют (2.1.2.19) раствором натрия гидроксида. Отмечают объем раствора натрия гидроксида, добавленный между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

0,1 М раствор натрия гидроксида этанольный.

К 250 мл этанола безводного Р прибавляют 3,3 г раствора натрия гидроксида концентрированного Р.

Установка титра. 0,100 г РО бензойной кислоты растворяют в 10 мл воды Р и 40 мл 96% этанола Р и титруют приготовленным раствором натрия гидроксида этанольным потенциометрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора тимолфталеина Р. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

0,1 М раствор натрия метилата.

175 мл метанола безводного Р охлаждают в ледяной воде и прибавляют небольшими порциями около 2,5 г свеженарезанного натрия Р; когда металл растворится, доводят толуолом Р до объема 1000,0 мл.

Установка титра. К 10 мл диметилформамида Р прибавляют 0,05 мл раствора 3 г/л тимолового синего Р в метаноле Р и титруют приготовленным раствором натрия метилата до получения синего окрашивания раствора. Тотчас прибавляют 0,100 г бензойной кислоты РО, перемешивают до растворения и титруют приготовленным раствором натрия метилата до повторного получения синего окрашивания раствора. Во время титрования раствор защищают от атмосферного углерода диоксида. Титр раствора натрия метилата устанавливают по объему титранта, израсходованного в повторном титровании. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора натрия метилата соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

0,1 М раствор натрия нитрита.

7,5 г натрия нитрита Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем

до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,150 г сульфаниловой кислоты PO растворяют в 50 мл хлороводородной кислоты разбавленной P и проводят определение первичной ароматической аминогруппы (2.1.5.8) электрометрически, используя приготовленный раствор натрия нитрита. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,32 мг $C_6H_7NO_3S$.

0,1 М раствор натрия периодата.

21,4 г натрия периодата P растворяют в 500 мл воды P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 5,0 мл приготовленного раствора натрия периодата помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 100 мл воды P, 10 мл раствора калия йодида P и 5 мл хлороводородной кислоты P1, закрывают, перемешивают, выдерживают в течение 2 мин и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до получения слабо-желтого окрашивания. Титрование проводят потенциметрически (2.1.2.19) или медленно титруют в присутствии 2 мл раствора крахмала P до обесцвечивания раствора.

1 мл 0,1 М натрия тиосульфата соответствует 2,674 мг $NaIO_4$ или 0,125 мл 0,1 М натрия периодата.

0,1 М раствор натрия тиосульфата.

25 г натрия тиосульфата P и 0,2 г натрия карбоната P растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 10,0 мл 0,033 М раствора калия бромата прибавляют 40 мл воды P, 10 мл раствора калия йодида P, 5 мл хлороводородной кислоты P1 и титруют приготовленным раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала P, прибавляемого в конце титрования.

1 мл 0,1 М натрия тиосульфата соответствует 2,783 мг $KBrO_3$ или 0,5 мл 0,033 М калия бромата.

0,1 М раствор натрия эдетата.

37,5 г натрия эдетата P растворяют в 500 мл воды P, прибавляют 100 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят объем раствора водой P до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,120 г цинка PO растворяют в 4 мл хлороводородной кислоты P1, прибавляют раствор натрия гидроксида разбавленный P до слабокислой реакции и проводят количественное определение цинка методом комплексометрии (2.1.5.11).

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 6,538 мг Zn.

Хранят в полиэтиленовом контейнере.

0,02 М раствор натрия эдетата.

7,444 г натрия эдетата P растворяют в воде P и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,100 г PO цинка растворяют в 4 мл хлороводородной кислоты P1 и прибавляют 0,1 мл бромной воды P; удаляют избыток брома кипячением. Переносят раствор в

мерную колбу и доводят объем раствора водой Р до 100,0 мл. 25,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл и доводят водой Р до объема 200 мл. Прибавляют около 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого Р и гексаметилентетрамина Р до получения фиолетово-розового окрашивания раствора. Добавляют 2 гексаметилентетрамина Р в избытке. Титруют приготовленным раствором натрия эдетата до перехода фиолетово-розового окрашивания в желтое.

1 мл 0,02 М раствора натрия эдетата соответствует 1,308 мг Zn.

0,1 М раствор серебра нитрата.

17,0 г серебра нитрата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 50 мг натрия хлорида РО растворяют в воде Р, прибавляют 5 мл азотной кислоты разбавленной Р, доводят объем раствора водой Р до 50 мл и титруют приготовленным раствором серебра нитрата потенциометрически (2.1.2.19).

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl.

Хранят в защищенном от света месте.

0,001 М раствор серебра нитрата.

5,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата доводят водой Р до объема 500,0 мл.

0,5 М раствор серной кислоты.

28 мл серной кислоты Р смешивают с водой Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,950 г триметамола РО растворяют в 50 мл воды Р и титруют приготовленным раствором серной кислоты потенциометрически (2.1.2.19) или, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового оранжевого Р до появления красновато-желтого окрашивания.

1 мл 0,5 М серной кислоты соответствует 121,1 мг $C_4H_{11}NO_3$.

0,05 М раствор серной кислоты.

100,0 мл 0,5 М раствора серной кислоты доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Установка титра. Определение проводят в соответствии с указаниями для 0,5 М раствора серной кислоты, используя 0,100 г РО натрия карбоната, растворенного в 20 мл воды Р.

1 мл 0,05 М раствора серной кислоты соответствует 5,30 мг N_2CO_3 .

0,1 М раствор свинца нитрата.

33 г свинца нитрата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. Определение свинца в 20,0 мл приготовленного раствора свинца нитрата проводят методом комплексометрии (2.1.5.11).

0,05 М раствор свинца нитрата.

50,0 мл 0,1 М раствора свинца нитрата доводят водой Р до объема 100,0 мл.

0,1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида.

40 г тетрабутиламмония йодида Р растворяют в 90 мл метанола безводного Р, прибавляют 20 г тонко измельченного серебра оксида Р и энергично встряхивают в течение 1 ч. Центрифугируют несколько миллилитров смеси и проводят испытание надосадочной жидкости на йодиды. При получении положительной реакции дополнительно прибавляют 2 г серебра оксида Р и встряхивают в течение последующих 30 мин; данную процедуру повторяют до тех пор, пока жидкость не будет свободна от йодидов, смесь фильтруют через стеклянный фильтр (2.1.1.2) и промывают реакционный сосуд и фильтр тремя порциями толуола Р по 50 мл. К полученному фильтрату прибавляют промывной толуол и доводят толуолом Р до объема 1000,0 мл. Через раствор пропускают сухой азот, свободный от углерода диоксида, в течение 5 мин.

Установка титра. К 10 мл диметилформамида Р прибавляют 0,05 мл раствора 3 г/л тимолового синего Р в метаноле Р и титруют приготовленным раствором тетрабутиламмония гидроксида до получения чистого синего окрашивания раствора. Тотчас прибавляют 0,100 г бензойной кислоты РО, перемешивают до растворения и повторно титруют приготовленным раствором тетрабутиламмония гидроксида до получения синего окрашивания раствора. Титр раствора тетрабутиламмония гидроксида устанавливают по объему титранта, израсходованного при повторном титровании. Титрование проводят, защищая раствор от атмосферного углерода диоксида. Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

1 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$.

0,1 М раствор тетрабутиламмония гидроксида в 2-пропанол.

Готовят в соответствии с указаниями, описанными для 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида, используя в качестве растворителя 2-пропанол Р вместо толуола Р; титр устанавливают в соответствии с указаниями, приведенными для 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида.

1 М Хлороводородная кислота.

103,0 г хлороводородной кислоты Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Установка титра. 0,950 г триметамола РО растворяют в 50 мл воды Р и титруют приготовленной кислотой хлороводородной потенциметрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора метилового оранжевого Р до появления желтовато-красного окрашивания.

1 мл 1 М хлороводородной кислоты соответствует 121,1 мг $C_4H_{11}NO_3$.

0,1 М Хлороводородная кислота.

100,0 мл 1 М хлороводородной кислоты доводят водой, свободной от диоксида углерода Р, до объема 1000,0 мл.

Установка титра. Проводят титрование в соответствии с указаниями, приведенными для 1 М хлороводородной кислоты, используя 95 мг триметамола РО, растворенного в 20 мл воды Р.

1 мл 0,1 М хлороводородной кислоты соответствует 12,11 мг $C_4H_{11}NO_3$.

0,1 М Хлороводородная кислота в спирте.

9,0 мл хлороводородной кислоты Р доводят спиртом, свободным от альдегидов, Р до объема 1000,0 мл.

0,1 М раствор хлорной кислоты.

8,5 мл кислоты хлорной кислоты Р помещают в мерную колбу, содержащую около 900 мл уксусной кислоты ледяной Р, и перемешивают. Прибавляют 30 мл уксусного ангидрида Р, доводят объем раствора кислотой уксусной ледяной Р до 1000,0 мл, перемешивают и выдерживают в течение 24 ч. Определяют содержание воды (2.1.5.12) без прибавления метанола и, при необходимости, доводят содержание воды от 0,1% до 0,2% добавлением уксусного ангидрида Р или воды Р. Выдерживают в течение 24 ч.

Установка титра 0,170 г РО калия гидрофталата растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной Р, при необходимости, осторожно нагревая. Охлаждают, защищая от воздуха, и титруют приготовленным раствором хлорной кислоты потенциометрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,05 мл раствора кристаллического фиолетового Р. Измеряют температуру раствора хлорной кислоты во время титрования. Если температура, при которой проводится количественное определение, отличается от температуры, при которой был установлен титр 0,1 М раствора хлорной кислоты, тогда объем (V_c), израсходованный для количественного определения вычисляют по формуле:

$$V_c = V [1 + (t_1 - t_2) \cdot 0,0011],$$

где: t_1 - температура, при которой устанавливают титр;

t_2 - температура, при которой проводят количественное определение;

V - объем, фактически израсходованный на титрование, в миллилитрах.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 20,42 мг $C_8H_5KO_4$.

0,05 М раствор хлорной кислоты.

50,0 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты доводят уксусной кислотой безводной Р до объема 100,0 мл.

0,02 М раствор хлорной кислоты.

20,0 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты доводят кислотой уксусной безводной Р до объема 100,0 мл.

0,1 М раствор уксусной кислоты.

6,0 г уксусной кислоты ледяной Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Установка титра. К 25,0 мл приготовленного раствора уксусной кислоты прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина Р и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

0,1 М раствор церия сульфата.

40,4 г церия сульфата Р растворяют в смеси 500 мл воды Р и 50 мл серной кислоты Р; охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Установка титра. 0,300 г железа (II) этилендиаммония сульфата РО растворяют в 50 мл раствора 49 г/л серной кислоты Р и титруют приготовленным раствором церия сульфата потенциометрически (2.1.2.19) или используя в качестве индикатора 0,1 мл ферроина Р.

1 мл 0,1 М церия сульфата соответствует 38,21 мг $Fe(C_2H_{10}N_2)(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$.

0,05 М раствор цинка хлорида.

6,82 г цинка хлорида Р, взвешенного с соответствующими предосторожностями, растворяют

в воде Р. При необходимости, по каплям прибавляют хлороводородную кислоту разбавленную Р до исчезновения опалесценции и доводят объем раствора водой Р до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора цинка хлорида прибавляют 5 мл уксусной кислоты разбавленной Р и проводят определение цинка методом комплексометрии (2.1.5.11).

0,1 М раствор цинка сульфата.

29 г цинка сульфата Р растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000,0 мл.

Установка титра. К 20,0 мл приготовленного раствора цинка сульфата прибавляют 5 мл уксусной кислоты разбавленной Р и проводят определение цинка методом комплексометрии (2.1.5.11).

2.3. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ

2.3.1. ОБЩИЕ ТЕКСТЫ ПО МИКРОБИОЛОГИИ

203010001-2019

2.3.1.1. Эффективность антимикробных консервантов

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к определению эффективности антимикробных консервантов, входящих в состав лекарственных препаратов.

Антимикробные консерванты предназначены для предотвращения размножения микроорганизмов или ограничения микробной загрязненности лекарственного препарата в процессе хранения и применения, особенно в случае использования многодозовых упаковок. Антимикробные консерванты не должны заменять выполнение требований надлежащей производственной практики (GMP). Эффективная концентрация консерванта в готовом лекарственном препарате должна быть ниже дозы, токсичной для человека.

Эффективность антимикробных консервантов - это способность вещества ингибировать рост микроорганизмов в лекарственном препарате на протяжении срока годности. Испытание эффективности консервантов - это процедура, состоящая из искусственной контаминации образца лекарственного препарата суспензиями определенных тест-микроорганизмов, инкубации контаминированных образцов при определенной температуре, отбора проб через указанные интервалы времени и подсчете жизнеспособных клеток микроорганизмов в 1 г (мл) лекарственного препарата на протяжении периода испытания, расчетов и оценки полученных результатов.

Недопустимо вносить консерванты в лекарственный препарат для внутрисердечных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций, контактирующих со спинномозговой жидкостью, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл.

1. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТЕСТ-ШТАММЫ МИКРООРГАНИЗМОВ И РАБОТА С НИМИ

Эффективность консервантов лекарственных препаратов определяют в отношении определенных видов бактерий, дрожжевых и плесневых грибов. При испытании применяют указанные ниже тест-штаммы (табл. 2.3.1.1.-1).

Таблица 2.3.1.1.-1. - Тест-штаммы микроорганизмов

Название микроорганизма	Номер штамма
<i>Escherichia coli</i>	ГКПМ 240533; ATCC 25922, ATCC 8739; NCTC 12923; NCTC 12241; DSM 1103; CIP 53.126, NCIMB 8545
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГКПМ 190155; ATC 9027; NCTC 12924; CIP 82.118, NCIMB 8626
<i>Staphylococcus aureus</i>	ГКПМ 201108; ATCC 6538; NCTC 10788, NCIMB 9518, CIP 4.83
<i>Candida albicans</i>	ГКПМ 303903; ГКПМ 303901; РКПГУ 401/NCTC 885-653; ATCC 10231; NCPF 3179, IP 48.72
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	РКПГ F 106; ATCC 9642, ATCC 16404, ВКМ F-1119; ВКМ F-3882; NCPF 2275, IMI 149007, IP 1431.83

Примечания.

1. Кроме перечисленных тест-штаммов можно использовать и другие микроорганизмы, которые должны быть типичными по культурально-морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам.

2. Набор тест-штаммов микроорганизмов может быть уменьшен или увеличен в зависимости от способа применения, состава или возможных микроорганизмов-контаминантов испытуемого лекарственного препарата. Например, для испытания лекарственных препаратов для приема внутрь, содержащих высокие концентрации сахара, можно использовать *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021.92), для препаратов, в состав которых входит бензалкония хлорид, целесообразно включать *Burkholderia cepacia* (ATCC 25416, ATCC 177759) и др.

Все тест-штаммы микроорганизмов, полученные из официальных коллекций с сертификатом производителя в ампулах, на дисках или в другом виде следует восстанавливать способами, описанными в прилагаемых к тест-штаммам инструкциях или в соответствии со [статьей 2.1.6.6](#).

Культуры бактерий и грибов пересевают, делая не более 5 пассажей. Условия культивирования тест-штаммов для приготовления инокулята представлены в табл. 2.3.1.1.-2. Используемые питательные среды представлены в [статье 2.1.6.6](#).

Таблица 2.3.1.1.-2. - Условия культивирования тест-штаммов микроорганизмов для приготовления инокулята

Тест-штамм	Питательная среда	Условия инкубации посевов	
		температура	время
<i>Escherichia coli</i>	Соево-казеиновый агар или среда N 1	32,5 +/- 2,5 °C	18 - 24 ч
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Соево-казеиновый бульон или среда N		
<i>Staphylococcus aureus</i>	8		
<i>Candida albicans</i>	Агар Сабуро с глюкозой или среда N 2 жидкая среда Сабуро или соево-казеиновый бульон	22,5 +/- 2,5 °C	48 - 72 ч

Примечание. Допускается использование альтернативных жидких и агаризованных питательных сред

Контроль ростовых свойств используемых питательных сред проводят в соответствии со [статьей 2.1.6.6](#).

При приготовлении инокулята суточные культуры тест-штаммов бактерий и *S. albicans* смывают с поверхности скошенного агара стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Концентрацию клеток бактерий доводят до 10^9 КОЕ/мл, а *S. albicans* - до 10^7 КОЕ/мл, используя стандартный образец мутности или разнообразные инструментальные методы, в том числе турбидиметрический.

В случае использования жидких питательных сред для культивирования тест-штаммов, клетки бактерий и *S. albicans* выделяют центрифугированием, промывают и ресуспендируют стерильным 0,9% раствором натрия хлорида до концентрации $1 \cdot 10^7$ - $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл.

Для смыва конидий *A. brasiliensis* используют стерильный 0,9% раствор натрия хлорида, содержащий 0,05% полисорбата-80. Количество конидий *A. brasiliensis* в 1 мл смыва определяют с помощью камеры Горяева или чашечным агаровым методом. Полученную взвесь разводят до концентрации 10^7 конидий в 1 мл.

Стандартизованные суспензии всех тест-штаммов микроорганизмов разводят до концентрации 10^7 - 10^8 КОЕ/мл.

Из каждой суспензии отбирают подходящий образец и определяют число колониеобразующих единиц в 1 мл каждой суспензии методом посева на чашки или методом мембранной фильтрации ([2.1.6.6](#)). Полученное значение служит для определения числа жизнеспособных микроорганизмов в инокуляте и исходного числа микроорганизмов при проведении испытания. Инокулят следует использовать тотчас после приготовления.

2. МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

Для определения эффективности консервантов используют готовые лекарственные препараты в неповрежденной первичной упаковке.

В каждый стерильный флакон с исследуемым препаратом вносят суспензию, содержащую один из тест-штаммов микроорганизмов, обеспечивая концентрацию клеток 10^5 - 10^6 КОЕ в 1 мл или 1 г лекарственного препарата, и перемешивают. Объем инокулята должен составлять 0,5 - 1% от объема образца. Тщательно перемешивают для обеспечения равномерного распределения микроорганизмов в образце.

Образцы лекарственного препарата на твердой мазовой основе нагревают до температуры (42,5 +/- 2,5) °C. Смешивают инокулят каждой стандартизованной микробной суспензии с образцом лекарственного препарата в течение не менее 1 мин до достижения гомогенной эмульсии. Для улучшения смешивания можно добавить определенное (валидированное) количество стерильного поверхностно-активного вещества, например, полисорбата-80, если оно не влияет на жизнеспособность микроорганизмов или на эффективность консерванта.

Контаминированные образцы лекарственного препарата выдерживают при температуре (22,5 +/- 2,5) °C в защищенном от света месте в течение определенного времени. Из каждого испытуемого образца отбирают пробы (обычно 1 мл или 1 г) непосредственно после инокуляции и через указанные интервалы времени (таблицы 2.3.1.1.-3 - [2.3.1.1.-5](#)), определяют число жизнеспособных микроорганизмов методом посева на чашки или методом мембранной

фльтрации (2.1.6.6). Антимикробное действие лекарственного препарата устраняют одним из способов: разведением, мембранной фильтрацией или с помощью инактиватора, который вносят в чашки с питательной средой или в соответствующее разведение лекарственного препарата перед посевом. Используемые инактиваторы не должны влиять на жизнеспособность микроорганизмов. Некоторые инактиваторы приведены в статье 2.1.6.6.

Таблица 2.3.1.1.-3. - Стерильные лекарственные препараты (парентеральные, глазные, внутриматочные, интрамаммарные, для местного применения)

		lg уменьшения				
		6 ч	24 ч	7 сут	14 сут	28 сут
Бактерии	А	2	3	-	-	НВ
	Б	-	1	3	-	НУ
	В	-	-	1	3	НУ
Грибы	А	-	-	2	-	НУ
	Б	-	-	-	1	НУ
	В	-	-	НУ	НУ	НУ

Обозначения: НВ - не выявлены микроорганизмы; НУ - не должно быть увеличения числа микроорганизмов по сравнению с предыдущим результатом.

Таблица 2.3.1.1.-4. - Нестерильные лекарственные препараты применяемые местно и наружно, а также для ингаляции

		lg уменьшения			
		2 сут	7 сут	14 сут	28 сут
Бактерии	А	2	3	-	НУ
	Б	-	-	3	НУ
	В	-	-	2	НУ
Грибы	А	-	-	2	НУ
	Б	-	-	1	НУ
	В	-	-	НУ	НУ

Таблица 2.3.1.1.-5. - Лекарственные препараты для приема внутрь, включая антацидные, водорастворимые или приготовленные на водной основе, а также ректальные лекарственные препараты

		lg уменьшения	
		14 сут	28 сут

Бактерии	А	3	НУ
	Б	1	НУ
Грибы	А	1	НУ
	Б	-	НУ

3. КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Чашечным агаровым методом определяют количество КОЕ/мл для каждого тест-штамма через указанные выше сроки инкубации контаминированного образца лекарственного препарата. Изменение количества микробных клеток по сравнению с исходной концентрацией в 1 мл выражают в десятичных логарифмах (lg). При оценке эффективности антимикробного действия консервантов увеличение КОЕ/мл не фиксируется, если последующее измерение превышает предыдущее менее, чем 0,5 lg КОЕ.

4. ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ

В [таблицах 2.3.1.1-3 - 2.3.1.1-5](#) представлены критерии оценки эффективности антимикробного консерванта/консервантов лекарственного препарата в виде логарифма уменьшения числа жизнеспособных микроорганизмов в сравнении с их количеством, содержащемся в инокуляте. Критерий А соответствует рекомендуемой эффективности консерванта. При обосновании невозможности достижения критерия А, например, по причине повышенного риска неблагоприятных воздействий, лекарственный препарат должен удовлетворять критериям Б или В.

203010002-2022

2.3.1.2. Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства

(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья определяет критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

Нестерильные лекарственные средства могут быть контаминированы микроорганизмами. Допускается лимитированное количество бактерий и грибов при отсутствии определенных видов, представляющих опасность для здоровья человека. Присутствие микроорганизмов в нестерильных лекарственных препаратах может оказать неблагоприятное воздействие на здоровье пациента и привести к снижению терапевтической эффективности препарата. Поэтому производители должны обеспечить соответствующий уровень микробиологической чистоты лекарственных средств путем выполнения действующих руководств по надлежащей практике производства, хранения и дистрибуции лекарственных препаратов (G x P).

Микробиологическое испытание нестерильных лекарственных препаратов проводят в соответствии с методами, приведенными в общих фармакопейных [статьях 2.1.6.6](#). Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств: общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов и [2.1.6.7](#). Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств на наличие отдельных видов микроорганизмов.

Для нестерильных лекарственных препаратов критерии приемлемости, основанные на подсчете общего числа аэробных микроорганизмов (ОЧМ, ТАМС) и общего числа дрожжевых и плесневых грибов (ОЧГ, ТУМС), приведены в [таблице 2.3.1.2.-1](#). Критерии приемлемости

устанавливают на основании отдельных результатов или на среднем значении всех подсчетов при использовании репликации (например, метод прямого посева). Результаты интерпретируют следующим образом:

- 10^1 КОЕ или не более 10^1 КОЕ - максимально допустимое число 20 КОЕ/г (мл);
- 10^2 КОЕ или не более 10^2 КОЕ - максимально допустимое число 200 КОЕ/г (мл);
- 10^3 КОЕ или не более 10^3 КОЕ - максимально допустимое число 2000 КОЕ/г (мл).

Таблица 2.3.1.2.-1. - Критерии приемлемости качества лекарственных препаратов по микробиологическим показателям

Категория	Способ применения или путь введения	Критерии приемлемости
1	Лекарственные препараты, к которым предъявляется требование Стерильность	Должны быть стерильными

Таблица 2.3.1.2.-1. - Продолжение

Категория	Способ применения или путь введения	Критерии приемлемости
2	- Для применения местно (на слизистую оболочку полости рта, назально, введение в наружный слуховой проход и др.) и (или) наружно (на неповрежденные и (или) поврежденные кожные покровы) За исключением тех лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) препарата - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^1 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) препарата - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл) препарата
	- Для вагинального применения За исключением тех лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) препарата - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^1 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) препарата - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл) препарата - Отсутствие <i>Candida albicans</i> в 1 г (мл)
	- Для ингаляционного применения За исключением тех лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) препарата - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^1 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) препарата - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)

	препарата	- Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г (мл) лекарственных препаратов
- Трансдермальные пластыри	- За исключением тех лекарственных препаратов, которые должны быть стерильными	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^2 КОЕ на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^1 КОЕ на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу) - Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу) - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> на 1 пластыре (включая клейкую сторону и основу)
3А	Твердые (неводные) препараты для приема внутрь	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^3 КОЕ в 1 г - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г - Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г
	Жидкие препараты для приема внутрь	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^1 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)
	Препараты для введения ректально	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^3 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл)
3Б	Для приема внутрь - из сырья природного происхождения, уровень загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки. Требования к микробиологической чистоте растительных лекарственных препаратов приведены в общей фармакопейной статье 2.3.1.4.	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) - Энтеробактерий, устойчивых к желчи, - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл) - Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> spp. в 10 г (мл) - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)

Таблица 2.3.1.2.-1. - Окончание

3В	Готовые смеси для лечебных кормов, применяемых в ветеринарии, с использованием наполнителей природного происхождения, для которых противомикробная обработка невозможна	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^5 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл) - Энтеробактерий, устойчивых к желчи, - не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)
----	---	---

- Отсутствие бактерий рода *Salmonella* spp. в 25 г (мл)

Указание требований в виде "не более 100 КОЕ/г (мл)" или "не более 200 КОЕ/г (мл)" означает, что количество обнаруживаемых аэробных микроорганизмов и дрожжевых и плесневых грибов не должно превышать указанного числа.

При установлении нормативных требований к качеству по микробиологической чистоте отдельных лекарственных средств и составлении нормативного документа по качеству могут применяться как цифровые обозначения категорий, так и указание требований к качеству по микробиологической чистоте в соответствии со способом применения.

Для фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов (за исключением растительных фармацевтических субстанций), общее число аэробных микроорганизмов должно составлять не более 10^3 КОЕ в 1 г (мл), а общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл).

На основании анализа рисков производителем могут быть установлены иные критерии приемлемости качества по микробиологической чистоте фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. При этом учитывают особенности производственного процесса и назначения лекарственного препарата, в получении которого используется фармацевтическая субстанция, а также наличие вспомогательных веществ требуемого качества (таблица 2.3.1.2.-2).

Таблица 2.3.1.2.-2. - Критерии приемлемости качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для производства лекарственных препаратов по микробиологическим показателям

Категория	Фармацевтические субстанции Вспомогательные вещества	Критерии приемлемости
1.2.A.	Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества для производства лекарственных препаратов, которые не подвергаются стерилизации	Должны быть стерильными
1.2.B.	Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества для производства: - стерильных лекарственных препаратов, которые подвергаются стерилизации в упаковке; - стерильных лекарственных препаратов, при производстве/изготовлении которых для обеспечения стерильности используется стерилизующая фильтрация; - нестерильных лекарственных препаратов, относящихся к категории 2	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^1 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл)

2.2	Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества синтетического происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^3 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)
3.2	Фармацевтические субстанции природного происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов. Критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья/растительных фармацевтических субстанций приведены в общей фармакопейной статье 2.3.1.4	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл) - Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г (мл) - Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г (мл) - Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г (мл) - Энтеробактерий, устойчивых к желчи, не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл)

Примечания к таблицам 2.3.1.2.-1 и 2.3.1.2.-2:

1. При обнаружении во время проведения испытания других патогенных бактерий, кроме указанных выше, считают, что качество лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ не соответствует требованиям по показателю Микробиологическая чистота.

2. Для лекарственного препарата могут быть установлены другие нормы в зависимости:

- от состава лекарственного препарата и особенностей технологического процесса его производства;

- назначения лекарственного препарата (опасность варьирует в зависимости от способа применения или пути введения);

- от предполагаемого реципиента (опасность варьирует для новорожденных, детей, ослабленных людей).

Введение иных норм должно быть обосновано.

203010003-2019

2.3.1.3. Вирусная безопасность

Настоящая общая фармакопейная статья содержит требования к мерам по обеспечению вирусной безопасности лекарственных средств (ЛС), полученных с использованием материалов человеческого или животного происхождения.

При производстве лекарственные средства могут подвергаться вирусной контаминации. Риск вирусной контаминации возможен для всех лекарственных средств, при производстве которых используют сырье и материалы животного или человеческого происхождения.

Основными причинами ее возникновения являются использование инфицированных материалов (сырье, клеточные культуры) и случайное внесение вируса в ходе производственного процесса.

Риск вирусной контаминации возможен для ЛС, произведенных:

- из крови, мочи и других биологических жидкостей человека или животных;
- из органов и тканей человека или животных;
- с применением метода культивирования *in vivo*;
- при культивировании *in vitro* клеточных линий человеческого или животного происхождения.

Общая фармакопейная статья не распространяется на нетрадиционные трансмиссивные агенты, такие, как возбудители трансмиссивной губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота и скрепи (почесухи) овец и коз.

Требования, предъявляемые к обеспечению вирусной безопасности для ЛС, полученных с использованием материалов человеческого или животного происхождения, устанавливаются уполномоченным органом в соответствии с требованиями действующих нормативно-правовых актов государств - членом союза.

РИСКИ ВИРУСНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Основными причинами контаминации вирусами лекарственных средств могут быть:

- использование исходного материала, полученного от инфицированного человека или животного;
- посторонние вирусы, привнесенные в процессе производства ЛС;
- использование контаминированных реактивов и продуктов животного происхождения в процессе производства ЛС;
- инфицированные донорские клетки и клеточные линии, контаминированные вирусами до их использования в качестве ГБК и РБК;
- контаминирующий вирус, привнесенный при создании производственной клеточной линии в ненадлежащих условиях.

Для обеспечения вирусной безопасности ЛС при производстве, должны проводиться следующие мероприятия:

1. отбор и испытание исходного сырья, и источника материалов на отсутствие вирусов, патогенных для человека;
2. оценка возможностей инактивации и/или элиминации вирусного агента в ходе производственного процесса;
3. проведение испытаний на отсутствие вирусной контаминации на критических стадиях производства.

При этом необходимо учитывать, что ни одно из перечисленных мероприятий не дает полной гарантии отсутствия вирусов, поэтому необходимо использовать комплексный подход. Меры, принимаемые для управления риском вирусной контаминации ЛС, при производстве которых используется исходное сырье и материалы животного или человеческого происхождения, сводятся к минимизации риска, а не его исключению. Любой остаточный риск должен быть оценен в связи с возможной пользой от применения конкретного материала или сырья при производстве ЛС.

ТРЕБОВАНИЯ К ИСХОДНОМУ СЫРЬЮ

Для минимизации риска вирусной контаминации при отборе исходного сырья и материалов необходимо соблюдать следующие условия:

1. Сырье человеческого происхождения (кровь, моча, или другие биологические жидкости человека) заготавливают от здоровых доноров. Доноры крови и плазмы крови, мочи, или других биологических жидкостей должны проходить обследование в соответствии с нормативно-правовыми документами, действующими на территории государств - членов союза.

2. Сырье животного происхождения следует отбирать только от животных из хозяйств, благополучных по инфекционным заболеваниям. Сырье должно подлежать обязательной ветеринарно-санитарной экспертизе в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов, действующих на территориях государств - членов союза и сопровождаться соответствующими подтверждающими документами.

3. Следует определять род и источник происхождения животных, предназначенных для производства биотехнологических лекарственных препаратов, включая генотип и возраст. Животные должны быть взяты из хозяйств закрытого типа, благополучных по инфекционным заболеваниям. Статус хозяйства должен подтверждаться соответствующими документами.

4. Материалы и реагенты биологического происхождения (такие, как бараньи эритроциты, сыворотка эмбрионов телят, бычий сывороточный альбумин, человеческий трансферрин, инсулин, трипсин и др.), питательные среды, используемые при производстве лекарственных средств, должны быть свободны от вирусной контаминации и иметь необходимое качество.

ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРУСНОЙ КОНТАМИНАЦИИ

Испытание исходных материалов человеческого или животного происхождения является обязательным условием минимизации риска вирусной контаминации. Например, плазма крови человека подвергается обязательному тестированию на отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С, антиген р24 ВИЧ-1, антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2. При существовании высокой вероятности вирусной контаминации исходного сырья или клеточного субстрата может потребоваться применение специфичных тестов и/или подходов для выявления вирусов. Метод и объем тестирования на вирусную контаминацию и инактивацию вирусов на "критических" стадиях производства ЛС зависит от различных факторов, которые необходимо учитывать в индивидуальном порядке. Если используемые в производстве материалы (органы, ткани, биологические жидкости) или клеточная линия получены от человекообразных или нечеловекообразных обезьян, нужно дополнительно проверить их на наличие вирусов человека, прежде всего на вирусы, вызывающие иммунодефицит и гепатиты, если в нормативном документе по качеству не обоснован другой порядок действий. Для выявления вирусной контаминации также используют методы молекулярной генетики.

Особое внимание следует обращать на вирусы, которые часто контаминируют те виды животных, от которых получена линия клеток. Следует учитывать, что определенные линии клеток содержат эндогенные вирусы, например, ретровирусы, которые трудно или даже невозможно удалить. Более того, потенциальное вирусное загрязнение может привести к формированию как полных вирусных геномов, так и субгеномных вирусных фрагментов, приводящих к воспроизведению инфекционных вирусных частиц. Необходимо учитывать возможность мутации эндогенных вирусов во время продолжительного культивирования. Присутствие нуклеотидных последовательностей вирусных геномов не исключает возможности использования клеток, в которых они обнаружены, но любая выявленная вирусная нуклеиновая кислота должна быть идентифицирована. При создании линии клеток, секретирующей моноклональные антитела, банк клеток следует контролировать на присутствие не только вирусов человека, но и вирусов мышей и других грызунов.

Линия клеток, которая продуцирует какие-либо вирусы, способные инфицировать клетки

человека, может быть использована только при наличии исключительных обстоятельств. Все продукты, получаемые при использовании таких линий клеток, должны рассматриваться в каждом случае индивидуально. Если линия клеток секретирует инфекционные вирусы, следует предпринимать соответствующие меры предосторожности, чтобы защитить от заражения персонал, участвующий в производстве.

Особого внимания требует использование в производстве моноклональных антител линий клеток, трансформированных вирусом Эпштейна-Барр. В-лимфоциты человека, трансформированные этим вирусом, не секретируют вирусных частиц, но содержат комплекс копий вирусного генома и его нуклеотидные последовательности, которые могут быть определены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или путем совместного культивирования с соответствующей индикаторной линией клеток.

Следует выполнять соответствующие контрольные тесты по определению вирусов в используемых материалах и реактивах (например, трипсин, получаемый от свиней, тестируют на наличие парвовируса свиней). Необходим также контроль сыворотки крови крупного рогатого скота. Она не должна содержать потенциально опасные для человека вирусы - такие как, вирус бычьей диареи, инфекционного бычьего ринотрахеита и парагриппа 3).

Необходимо учитывать, что все виды тестов имеют ограниченную чувствительность; например, возможность выявления в тесте низких концентраций вируса зависит от размера исследуемого образца. Поэтому ни одним из указанных подходов невозможно абсолютно точно установить вирусную безопасность препарата.

ПРОЦЕССЫ ВИРУСНОЙ ИНАКТИВАЦИИ ИЛИ ЭЛИМИНАЦИИ

При необходимости вирусной элиминации и/или инактивации вирусов в составе ЛС исходное сырье и материалы подвергаются обработке следующими методами:

- физическими (стерилизация, обработка паром, сухой нагрев, радиация, фильтрация); (стерилизация насыщенным водяным паром под давлением, горячим воздухом, фильтрованием, ионизирующим излучением);

- химическими (разрушение суперкапсида оболочечных вирусов, содержащего липиды, с помощью детергентов);

- комбинированными (нейтрализация специфическими антителами, удаление вирусов хроматографическими методами, нагревание в форме суспензии с химическими агентами и другими).

Любой из используемых методов обработки должен быть валидирован и должен обеспечивать значительное снижение риска вирусной контаминации лекарственных средств при их производстве.

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ВИРУСНОЙ ИНАКТИВАЦИИ ИЛИ ЭЛИМИНАЦИИ

Испытания могут выявить один или более видов вирусов, однако ни одно отдельное испытание не способно подтвердить присутствие всех известных вирусов. Более того, в целях получения положительного результата любые аналитические системы требуют некоторой минимальной вирусной контаминации. Испытания также ограничены статистическими погрешностями при отборе и исследовании проб. В связи с этим, подтверждение факта отсутствия в биологическом лекарственном препарате вирусов во многих случаях происходит не только за счет прямого испытания на их наличие, но также путем подтверждения того, что процесс производства способен элиминировать или инактивировать их.

Валидация процессов элиминации вирусов является одним из важнейших факторов,

обеспечивающих безопасность ЛС, при производстве которых используют потенциально инфицированный материал, например, плазму крови. В связи с тем, что известны случаи контаминации ЛС вирусными агентами, о которых не было известно на момент производства, особую значимость приобретает оценка эффективности процессов элиминации.

Если исходный материал или сырье недостаточно охарактеризованы, например, кровь, ткани и органы человека или животных, или если культивирование клеток осуществлялось в условиях *in vivo*, повышается вероятность вирусной контаминации. Поэтому процесс производства, как правило, должен включать один или несколько эффективных этапов инактивации и (или) элиминации вирусов. Отсутствие вирусов в конечном препарате во многих случаях подтверждается не только прямым их выявлением различными валидированными методиками, но и способностью применяемого режима очистки удалять и/или инактивировать вирусы. Тип и объем тестов на наличие/отсутствие вирусов и определение полноты элиминации вирусов, необходимые на разных этапах процесса производства ЛС, зависят от разных факторов и должны рассматриваться для каждого конкретного случая и последовательно. Следует принимать во внимание такие факторы как, природа выявляемых вирусов, свойства банка клеток и его характеристика, компоненты культуральной питательной среды, методы культивирования, планировка производственных помещений и спецификация оборудования, результаты тестов на наличие/отсутствие вирусов после культивирования клеток, способность процесса элиминировать вирусы, тип продукта и предполагаемое его клиническое использование.

Методы очистки ЛС от вирусов и методы контроля степени его очистки в процессе производства, включая требования по контролируемым показателям, должны быть подробно описаны, обоснованы и валидированы. Следует убедиться в том, что процессы очистки не оказывают отрицательного влияния на свойства ЛС. При применении методов очистки, включающих аффинную хроматографию с использованием моноклональных антител, необходимо принять меры, гарантирующие, что эти и другие материалы, используемые в производстве, являющиеся потенциальными контаминантами, не ухудшат качество и безопасность конечного продукта.

Критерии для повторной переработки любого промежуточного или конечного полуфабриката продукта должны быть тщательно установлены, валидированы и обоснованы.

Для предотвращения попадания вирусов в готовые лекарственные формы предусматривается введение в технологию производства нескольких стадий вирусной инактивации и/или элиминации вирусов, для которых доказано снижение концентрации модельных вирусов. Включение процедур по инактивации/удалению потенциальных вирусных контаминантов не должно снижать биологическую активность ЛС.

ИСПЫТАНИЯ НА ОТСУТСТВИЕ КОНТАМИНАЦИИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ВИРУСАМИ НА ЭТАПАХ ПРОИЗВОДСТВА

Испытания должны проводиться методами, охарактеризованными по специфичности и аналитической чувствительности.

ВЛС, полученных из крови, плазмы крови, мочи, органов и тканей человека, с помощью валидированных методов должно быть подтверждено отсутствие маркеров вирусов гепатита В и С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

203010004-2019

2.3.1.4. Требования к микробиологической чистоте фармацевтических субстанций растительного происхождения, лекарственных растительных препаратов и экстрактов, используемых для их получения

Настоящая общая фармакопейная статья определяет критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья/фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов.

При микробиологическом анализе лекарственного растительного сырья/фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов проводят количественное определение аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов, а также выделение отдельных видов патогенных бактерий. Анализ проводят в соответствии с общими фармакопейными [статьями 2.1.6.6](#), [2.1.6.7](#) и [2.1.6.9](#). Критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья/фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов на его основе представлены в таблице 2.3.1.4.-1.

Таблица 2.3.1.4.-1. - Критерии приемлемости микробиологической чистоты фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов на его основе

Категория	Фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные формы лекарственных растительных препаратов	Критерии приемлемости
4.А	Фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные растительные препараты, применяемые в виде настоев и отваров, приготовленных с использованием кипящей воды	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^7 КОЕ в 1 г - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^5 КОЕ в 1 г - Escherichia coli - не более 10^3 КОЕ в 1 г - Отсутствие бактерий рода Salmonella в 25 г
4.Б	Лекарственные растительные препараты, предназначенные для получения лекарственной формы без использования кипящей воды	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^5 КОЕ в 1 г - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^4 КОЕ в 1 г - Энтеробактерий, устойчивых к желчи - не более 10^3 КОЕ в 1 г - Отсутствие Escherichia coli - в 1 г - Отсутствие бактерий рода Salmonella в 25 г
3.2	Фармацевтические субстанции (продукты), получаемые после обработки лекарственного растительного сырья с помощью таких методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл) - Отсутствие Escherichia coli в 1 г (мл) - Отсутствие бактерий рода Salmonella в 25 г (мл) - Отсутствие Pseudomonas aeruginosa в 1 г (мл) - Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 г (мл) - Энтеробактерий, устойчивых к желчи, - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл)
3.Б	Лекарственные растительные препараты для приема внутрь лекарственного растительного сырья,	- Общее число аэробных микроорганизмов - не более 10^4 КОЕ в 1 г (мл) - Общее число дрожжевых и плесневых

уровень микробной загрязненности грибов - не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл)
которого невозможно снизить в - Энтеробактерий, устойчивых к желчи, - не
процессе предварительной обработки более 10^2 КОЕ в 1 г (мл)
- Отсутствие Escherichia coli в 1 г (мл)
- Отсутствие Salmonella spp. в 10 г (мл)
- Отсутствие Staphylococcus aureus в 1 г (мл)

При установлении нормативных требований к качеству отдельных лекарственных средств и составлении нормативного документа по качеству могут применяться как цифровые обозначения категорий, так и указание требований к качеству в соответствии со способом применения.

При необходимости могут быть установлены иные критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственных растительных средств, которые должны быть обоснованы и доказаны в ходе валидационного исследования.

В связи с тем, что лекарственное растительное сырье/фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные растительные препараты являются неоднородными в отношении количества аэробных бактерий и грибов, результаты микробиологического исследования интерпретируют следующим образом:

- при 10^5 КОЕ - не более $5 \cdot 10^5$;

- при 10^7 КОЕ - $5 \cdot 10^7$ и т.д.

203020000-2019

2.3.2.0. Остаточные органические растворители

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

В данной общей фармакопейной статье указаны допустимые нормы содержания растворителей, которые могут оставаться в активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах в результате производства. Указанные требования относятся ко всем активным фармацевтическим субстанциям, вспомогательным веществам и лекарственным препаратам вне зависимости от того, являются они объектом статьи Фармакопеи или нет. На возможное содержание в них остаточных органических растворителей должны быть проверены все субстанции и лекарственные препараты.

Если используемые допустимые нормы совпадают с приведенными ниже значениями, испытание на содержание конкретных остаточных органических растворителей обычно не указывается в частной фармакопейной статье, так как используемые производителями растворители могут различаться, но требования данной общей фармакопейной статьи должны выполняться посредством общей фармакопейной статьи Субстанции для фармацевтического применения. Сведения о растворителях, используемых в процессе производства, должны быть представлены в составе регистрационного досье в уполномоченный орган.

Если используются растворители только класса 3, то для контроля их содержания может быть использовано либо испытание "Потеря в массе при высушивании", либо специфичное испытание на содержание конкретного растворителя. Если для растворителя класса 3 обосновано и разрешено предельное содержание более 0,5%, то специфичное испытание на содержание растворителя является обязательным.

Для контроля остаточных органических растворителей класса 1 или 2 (или класса 3 с содержанием более 0,5%) следует использовать, по возможности, методику, описанную в общей фармакопейной [статье 2.1.4.19](#). Идентификация и контроль остаточных растворителей. В противном случае следует применять подходящую валидированную методику.

При количественном определении остаточных органических растворителей полученный результат учитывают при количественном анализе субстанции, за исключением случаев, когда проводят определение потери в массе при высушивании.

1. ВВЕДЕНИЕ

Целью данной общей фармакопейной статьи является рекомендация приемлемых для безопасности большого количества остаточных органических растворителей в лекарственных средствах. Общая фармакопейная статья рекомендует использование менее токсичных растворителей и содержит нормы, считающиеся приемлемыми для некоторых остаточных органических растворителей.

Остаточные органические растворители в лекарственных средствах определяются согласно данной общей фармакопейной статье как летучие органические вещества, используемые или образующиеся при производстве активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов. Эти растворители полностью не удаляются в применяемом технологическом процессе. Выбор подходящего растворителя для синтеза субстанции может увеличить ее выход или определять такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Таким образом, растворитель иногда может быть критическим параметром в процессе синтеза. Данная общая фармакопейная статья не распространяется на растворители, намеренно используемые в качестве вспомогательных веществ или относящиеся по составу к сольватам. Однако содержание растворителей в таких продуктах должно подлежать контролю и обоснованию.

Ввиду отсутствия терапевтического действия, все остаточные органические растворители подлежат удалению до соответствия требованиям спецификации, надлежащей производственной практики (GMP) или другим требованиям к качеству. Лекарственные средства не должны содержать остаточные органические растворители выше нормы, установленной данными по безопасности. При производстве активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов следует избегать использования растворителей, имеющих высокую токсичность (класс 1, [таблица 2.3.2.0.-3](#)), за исключением тех случаев, когда их применение может быть достаточно обоснованным с точки зрения оценки "риск-польза". Содержание менее токсичных растворителей (класс 2, [таблица 2.3.2.0.-4](#)), должно быть ограничено для защиты пациентов от их потенциального неблагоприятного воздействия. Наиболее целесообразно использование на практике менее токсичных растворителей (класс 3, [таблица 2.3.2.0.-5](#)). Полный список растворителей, включенных в данную общую фармакопейную статью, представлен в [Приложении 1](#).

Данный перечень не является исчерпывающим, он может дополняться другими используемыми растворителями. Рекомендуемые допустимые нормы остаточных органических растворителей классов 1 и 2, а также классификация растворителей может изменяться по мере появления новых данных относительно их безопасности. Обоснование безопасности применения на рынке нового лекарственного средства, содержащего новый растворитель, отсутствующий в перечне растворителей ([Приложение 1](#)), может строиться на концепциях данной статьи.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Область применения общей фармакопейной статьи включает остаточные органические растворители в активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах. Поэтому, если известно, что процессы производства или очистки

осуществляются в присутствии таких растворителей, их содержание должно контролироваться. Следует определять те растворители, которые используются или образуются в процессе изготовления или очистки активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов. Для определения содержания остаточных органических растворителей возможно как проведение испытания лекарственного средства, так и использование совокупного метода расчета исходя из информации об их содержании во входящих ингредиентах, использованных в процессе производства лекарственного средства. Если на основании результатов вычисления концентрация остаточных органических растворителей не превышает предела, рекомендуемого в данной общей фармакопейной статье, нет необходимости проводить испытания лекарственного препарата на содержание остаточных органических растворителей. Однако, если расчетная концентрация выше рекомендуемого предела, лекарственный препарат должен быть проверен, чтобы установить, способствует ли процесс изготовления уменьшению уровня данного растворителя до приемлемого количества. Испытание лекарственного препарата также необходимо проводить, если растворитель используется в процессе его производства.

Данная общая фармакопейная статья не относится ни к потенциально новым активным фармацевтическим субстанциям, вспомогательным веществам и лекарственным препаратам, находящимся на стадии клинических испытаний, ни к зарегистрированным лекарственным средствам.

Данная общая фармакопейная статья распространяется на все лекарственные формы независимо от путей их введения. В некоторых случаях, таких, как краткосрочное (30 дней или меньше) или наружное применение, могут быть приемлемы более высокие уровни остаточных органических растворителей. Оценка таких уровней должна проводиться в каждом конкретном случае.

Дополнительную информацию по остаточным органическим растворителям см. в [Приложении 2](#).

3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА

Международная программа по химической безопасности (International Program on Chemical Safety, IPCS) для описания допустимых норм воздействия токсических химических реагентов использует термин "максимально допустимое ежедневное потребление" (ДЕП), а Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и другие национальные и международные организации здравоохранения и институты используют термин "приемлемый уровень суточного потребления" (ПУСП). Во избежание путаницы с отличающимися значениями ПУСП для одного и того же вещества, в данной статье определен термин "допустимое суточное воздействие" (ДСВ) - это максимально приемлемое суточное воздействие остаточного органического растворителя в лекарственном препарате.

Остаточные органические растворители, рассматриваемые в данной общей фармакопейной статье, перечислены в [Приложении 1](#) в соответствии с их общепринятыми названиями и структурными формулами. Они оценивались по степени возможного риска для здоровья человека и разделены на 3 класса:

Класс 1: Растворители, использования которых нужно избегать (высокотоксичные растворители)

К ним относятся вещества с известной канцерогенностью для человека; высокой вероятностью ее наличия и опасные для окружающей среды.

Класс 2: Растворители, использование которых нужно ограничивать (негенотоксичные растворители)

К ним относятся вещества, обладающие негенотоксичной канцерогенностью для животных или растворители, являющиеся возможной причиной таких необратимых явлений, как нейротоксичность или тератогенность.

К данному классу относятся также растворители, предположительно оказывающие значительное, но обратимое токсическое действие.

Класс 3: Растворители низкой токсичности (малотоксичные растворители)

К ним относятся растворители с низким потенциалом токсичности для человека; для них не требуется устанавливать предельное содержание, обусловленное информацией о риске для здоровья человека. Растворители класса 3 имеют ДСВ от 50 мг/сут и выше.

3.2. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В [приложении 3](#) представлены методы установления допустимого суточного воздействия остаточных органических растворителей.

3.3. СПОСОБЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КЛАССА 2

Применяют следующие способы расчета предельного содержания растворителей класса 2.

Способ 1: Используют допустимые нормы концентрации в ppm из [таблицы 2.3.2.0.-4](#), которые были рассчитаны с помощью уравнения (1) исходя из предположения, что суточное потребление лекарственного средства составляет 10 г.

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \cdot \text{ДСВ}}{\text{доза}}, (1)$$

где ДСВ выражается в мг/сут, а доза - в г/сут.

Эти допустимые нормы остаточных органических растворителей рассматриваются как приемлемые для всех субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов. Поэтому этот способ может быть использован, если суточная доза неизвестна или не установлена. Если содержание остаточных органических растворителей во всех вспомогательных веществах и активных фармацевтических субстанциях, входящих в состав лекарственного препарата, удовлетворяет допустимым нормам, приведенным в [таблице 2.3.2.0.-4](#), то все эти компоненты допускается использовать в любой пропорции. Если суточная доза лекарственного средства не превышает 10 г, то никакие дальнейшие вычисления не требуются. Определение предельного содержания остаточных органических растворителей в лекарственных препаратах, которые принимаются в дозах, превышающих 10 г, должно проводиться с использованием Способа 2.

Способ 2. Нет необходимости, чтобы содержание остаточных органических растворителей в каждом компоненте лекарственного препарата соответствовало допустимым нормам, регламентированным с использованием [Способа 1](#). Определить предельное содержание остаточного органического растворителя в лекарственном средстве можно по [формуле \(1\)](#), используя ДСВ (мг/сут), приведенное в [таблице 2.3.2.0.-4](#), и известное значение максимальной суточной дозы лекарственного препарата. Такие допустимые нормы являются приемлемыми при условии, что показано снижение содержания остаточного органического растворителя до минимума, который достигается практически. Допустимые нормы должны быть реалистичными в отношении аналитической точности, производственной возможности, разумного изменения производственного процесса и соответствовать современным производственным стандартам.

Способ 2 предусматривает суммирование количеств остаточного органического растворителя, присутствующего в каждом из компонентов лекарственного препарата. Суммарное содержание растворителя в сутки должно быть меньше, чем ДСВ.

Рассмотрим использование **Способа 1** и **Способа 2** для расчета предельного содержания ацетонитрила в лекарственном препарате. ДСВ для ацетонитрила - 4,1 мг/сутки. Таким образом, его допустимая норма с использованием **Способа 1** - 410 ppm. Максимально потребляемая масса лекарственного препарата в сутки - 5,0 г. Лекарственный препарат содержит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчетное предельное содержание ацетонитрила приведены в таблице 2.3.2.0.-1.

Таблица 2.3.2.0.-1. - Состав лекарственного средства и расчетное предельное содержание ацетонитрила (пример 1)

Компонент	Количество в составе, г	Содержание ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Фармацевтическая субстанция	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	400	0,36
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	728	3,64

Концентрация ацетонитрила во вспомогательном веществе 1 удовлетворяет допустимой норме, установленной с использованием **Способа 1**, но его концентрация в фармацевтической субстанции, вспомогательном веществе 2 и лекарственном препарате не удовлетворяет аналогично установленной норме. Тем не менее, содержание ацетонитрила в лекарственном препарате, установленное с использованием **Способа 2**, не превышает допустимую норму 4,1 мг/сутки и, следовательно, соответствует рекомендациям данной статьи.

Рассмотрим другой пример для ацетонитрила в качестве остаточного органического растворителя. Максимальная потребляемая масса лекарственного препарата в сутки - 5,0 г, и лекарственный препарат содержит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчетное предельное содержание ацетонитрила приведены в таблице 2.3.2.0.-2.

Таблица 2.3.2.0.-2. - Состав лекарственного средства и расчетное предельное содержание ацетонитрила (пример 2)

Компонент	Количество в составе, г	Содержание ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Фармацевтическая субстанция	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	2000	1,80
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	1016	5,08

В данном случае концентрация ацетонитрила в лекарственном препарате не удовлетворяет допустимой норме ни с использованием **Способа 1**, ни с использованием **Способа 2**. Производитель может провести испытания лекарственного препарата, чтобы определить, снижает

ли процесс производства содержание ацетонитрила. Если же содержание ацетонитрила не уменьшается в процессе производства до допустимой нормы, производитель должен предпринять другие шаги для уменьшения концентрации ацетонитрила в лекарственном препарате. Если все предпринятые меры не позволяют снизить уровень содержания остаточного органического растворителя, то в исключительных случаях производитель может подготовить резюме о предпринятых усилиях, направленных на уменьшение содержания растворителя до норм данной статьи, и провести анализ "риск-польза", чтобы получить разрешение на использование лекарственного препарата, содержащего более высокий уровень остаточного органического растворителя.

3.4. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

Остаточные органические растворители, как правило, определяются с использованием хроматографических методов, в частности газовой хроматографии. Для определения содержания остаточных органических растворителей могут использоваться любые подходящие методики, описанные в фармакопеях. Иначе говоря, производители должны быть свободны в выборе наиболее подходящей валидированной аналитической методики для конкретного применения. Если присутствуют только растворители класса 3, могут быть использованы неспецифические методы контроля, такие как, например, потеря в массе при высушивании.

Валидация методик контроля остаточных органических растворителей должна соответствовать документу ЕАЭС "Руководство по валидации аналитических методик".

3.5. ИНФОРМАЦИЯ О СОДЕРЖАНИИ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Для того чтобы соответствовать требованиям данной общей фармакопейной статьи, производителям лекарственных препаратов необходима точная информация о содержании остаточных органических растворителей во вспомогательных веществах или активных фармацевтических субстанциях. Информация о содержании остаточных органических растворителей, которая может передаваться производителям лекарственных средств поставщиками активных фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ, может быть представлена в следующих вариантах:

- могут присутствовать остаточные органические растворители только класса 3. Потеря в массе при высушивании менее 0,5%;

- могут присутствовать остаточные органические растворители только класса 2; содержание каждого из них не превышает предельного содержания, рассчитанного [способом 1](#); далее поставщик указывает наименование каждого из остаточных органических растворителей;

- могут присутствовать остаточные органические растворители классов 2 и 3; содержание каждого из растворителей класса 2 не превышает допустимых норм в соответствии со [Способом 1](#), а содержание растворителей класса 3 - менее 0,5%.

Если могут присутствовать растворители класса 1, то каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

"Могут присутствовать" относится к растворителям, используемым на заключительном этапе производства и тем, которые используются на ранних стадиях производства и полностью не удаляются утвержденным (валидированным) процессом.

Если присутствуют остаточные органические растворители класса 2 в количествах выше допустимых норм в соответствии со [Способом 1](#), а содержание остаточных органических растворителей класса 3 превышает 0,5%, то каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

4. ПРЕДЕЛЬНЫЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

4.1. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОТОРЫХ НУЖНО ИЗБЕГАТЬ

Растворители класса 1 не должны использоваться в производстве активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов из-за их высокой токсичности и вредного воздействия на окружающую среду. Однако, если их использование неизбежно для производства лекарственного препарата, который имеет сильно выраженный терапевтический эффект, их количества должны быть ограничены в соответствии с таблицей 2.3.2.0.-3 при отсутствии другого обоснования. 1,1,1-Трихлорэтан включен в таблицу 2.3.2.0.-3, потому что он опасен для окружающей среды. Установленная допустимая норма в 1500 ppm основана на обзоре данных по безопасности.

Таблица 2.3.2.0.-3. - Растворители класса 1 в лекарственных препаратах и субстанциях для фармацевтического применения (растворители, применения которых нужно избегать)

Растворитель	Концентрационный предел, ppm	Влияние
Бензол	2	Канцероген
Четыреххлористый углерод	4	Токсичен и опасен для окружающей среды
1,2-Дихлорэтан	5	Токсичен
1,1-Дихлорэтан	8	Токсичен
1,1,1-Трихлорэтан	1500	Опасен для окружающей среды

4.2. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОТОРЫХ НУЖНО ОГРАНИЧИВАТЬ

Содержание растворителей, приведенных в таблице 2.3.2.0.-4, должно быть ограничено в лекарственных средствах в связи с их токсичностью. Данные ДСВ приведены с точностью до 0,1 мг/сут, а их концентраций - до 10 ppm. Установленные значения не отражают необходимую аналитическую точность определения. Точность должна быть установлена в процессе валидации методик.

Таблица 2.3.2.0.-4. - Растворители класса 2 в лекарственных препаратах и субстанциях для фармацевтического применения

Растворитель	ДСВ, мг/сут	Концентрационный предел, ppm
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
N,N-Диметилацетамид	10,9	1090
N,N-Диметилформаид	8,8	880
1,2-Диметоксиэтан	1,0	100

1,4-Диоксан	3,8	380
Дихлорметан	6,0	600
1,2-Дихлорэтен	18,7	1870
Ксилол <*>	21,7	2170
Кумол	0,7	70
Метанол	30,0	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
Метилизобутилкетон	45,0	4500
N-Метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180
2-Метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50
Пиридин	2,0	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720
Тетралин	1,0	100
Толуол	8,9	890
1,1,2-Трихлорэтен	0,8	80
Формаид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-Этоксиэтанол	1,6	160

 <*> Обычно 60% м-ксилола, 14% п-ксилола, 9% о-ксилола и 17% этилбензола.

4.3. МАЛОТОКСИЧНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Растворители класса 3 (представлены в таблице 2.3.2.0.-5) могут быть отнесены к менее токсичным и обладающим меньшим риском для здоровья человека растворителям. Класс 3 не включает растворители, известные как опасные для здоровья человека в концентрациях, которые обычно допускаются в лекарственных препаратах. Однако для многих растворителей класса 3 не проводилось долгосрочное изучение токсичности или канцерогенности. Доступные данные

указывают на то, что они менее токсичны в острых или краткосрочных испытаниях и дают отрицательный результат в испытаниях на генотоксичность (не проявляют генотоксичность). Считается, что содержание этих остаточных органических растворителей, равное 50 мг/сут или меньше (соответствует 5000 ppm или 0,5% по [Способу 1](#)) приемлемо без обоснования. Более высокие значения также могут быть допустимы при условии, что они определяются возможностями производства, которое отвечает требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Таблица 2.3.2.0.-5. - Растворители класса 3, которые должны быть ограничены требованиями GMP или другими требованиями к качеству

Анизол	2-Метил-1-пропанол
Ацетон	Муравьиная кислота
1-Бутанол	Пентан
2-Бутанол	1-Пентанол
Бутилацетат	1-Пропанол
трет-Бутилметилловый эфир	2-Пропанол
Гептан	Пропилацетат
Диметилсульфоксид	Триэтиламин
Изобутилацетат	Уксусная кислота
Изопропилацетат	Этанол
Метилацетат	Этилацетат
3-Метил-1-бутанол	Этиловый эфир
Метилэтилкетон	Этилформиат

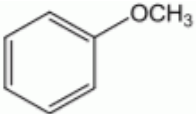
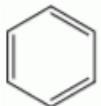
4.4. РАСТВОРИТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ НЕОБХОДИМЫЕ ДАННЫЕ О ТОКСИЧНОСТИ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРЫХ УСТАНОВЛИВАЮТ ДСВ

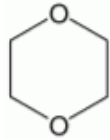
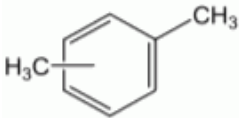
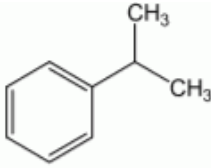
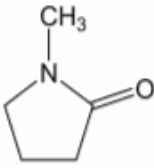
Растворители, представленные в таблице 2.3.2.0.-6, могут также представлять интерес для производителей вспомогательных веществ, активных фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов. Однако для них отсутствуют обоснованные данные о токсичности. Производители должны сами обосновывать остаточные содержания этих растворителей в лекарственных препаратах.

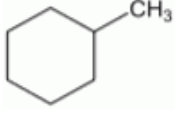
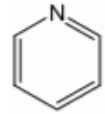


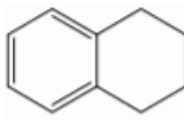
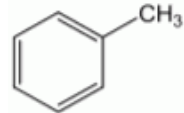
Таблица 2.3.2.0.-6. - Растворители, для которых отсутствуют обоснованные данные о токсичности

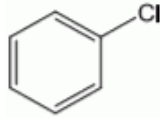
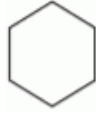
1,1-Диметоксиметан	Метилизопропилкетон
2,2-Диметоксипропан	Метилтетрагидрофуран
1,1-Диэтоксипропан	Петролейный эфир
Изооктан	Трифторуксусная кислота

**СПИСОК
РАСТВОРИТЕЛЕЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ОБЩУЮ ФАРМАКОПЕЙНУЮ СТАТЬЮ**

Растворитель	Второе название	Структура	Класс
Анизол	Метоксибензол		Класс 3
Ацетон	2-Пропанон, пропан-2-он	CH_3COCH_3	Класс 3
Ацетонитрил		CH_3CN	Класс 2
Бензол			Класс 1
1-Бутанол	н-Бутиловый спирт, бутан-1-ол	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{OH}$	Класс 3
2-Бутанол	втор-Бутиловый спирт, бутан-2-ол	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	Класс 3
Бутилацетат	Бутиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COO}[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	Класс 3
трет-Бутилметиловый эфир	2-Метокси-2-метилпропан	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	Класс 3
Гексан	н-Гексан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_4\text{CH}_3$	Класс 2
Гептан	н-Гептан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_5\text{CH}_3$	Класс 3
N,N-Диметилацетамид	ДМА	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан, метилсульфоксид, ДМСО	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	Класс 3
N,N-Диметилформамид	ДМФА	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	Класс 2
1,2-Диметоксиэтан	Диметиловый эфир этиленгликоля, моноглим, диметилцеллозольв	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Класс 2

1,4-Диоксан	п-Диоксан, [1,4]диоксан		Класс 2
Дихлорметан	Метиленхлорид	CH_2Cl_2	Класс 2
1,2-Дихлорэтан	сим-Дихлорэтан, этилендихлорид, этиленхлорид	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Класс 1
1,1-Дихлорэтен	1,1-Дихлорэтилен, винилиденхлорид	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	Класс 1
1,2-Дихлорэтен	1,2-Дихлорэтилен, ацетилендихлорид	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	Класс 2
Изобутилацетат	Изобутиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 3
Изопропилацетат	Изопропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 3
Ксилол <*>	Диметилбензол		Класс 2
Кумол	Изопропилбензол, (1- метилэтил)бензол		Класс 2
Метанол	Метиловый спирт	CH_3OH	Класс 2
Метилацетат	Метиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	Класс 3
3-Метил-1-бутанол	Изоамиловый спирт, изопентиловый спирт, 3- метилбутан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Метилбутилкетон	2-Гексанон, гексан-2-он	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{COCH}_3$	Класс 2
Метилизобутилкетон	4-Метилпентан-2-он, 4-метил- 2-пентанон, МИБК	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Класс 3
N-Метилпирролидон	1-Метилпирролидин-2-он, 1- метил-2-пирролидинон		Класс 2
2-Метил-1-пропанол	Изобутиловый спирт, 2- метилпропан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	Класс 3

Метилциклогексан	Циклогексилметан		Класс 2
Метилэтилкетон	2-Бутанон, МЭК, бутан-2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	Класс 3
2-Метоксиэтанол	Метилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2
Муравьиная кислота		HCOOH	Класс 3
Нитрометан		CH_3NO_2	Класс 2
Пентан	н-Пентан	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_3$	Класс 3
1-Пентанол	Амиловый спирт, пентан-1-ол, пентилловый спирт	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Пиридин			Класс 2
1-Пропанол	Пропан-1-ол, Пропиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
2-Пропанол	Пропан-2-ол, Изопропиловый спирт	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	Класс 3
Пропилацетат	Пропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Сульфолан	Тetraгидротиофен-1,1-диоксид		Класс 2
Тetraгидрофуран	Тетраметилепоксид, Оксациклопентан		Класс 2
Тетралин	1,2,3,4-Тetraгидронафталин		Класс 2
Толуол	Метилбензол		Класс 2
1,1,1-Трихлорэтан	Метилхлороформ	CH_3CCl_3	Класс 1
1,1,2-Трихлорэтен	Трихлорэтен	$\text{HCIC}=\text{CCl}_2$	Класс 2
Углерод четыреххлористый	Тetraхлорметан	CCl_4	Класс 1
Уксусная кислота	Этановая кислота	CH_3COOH	Класс 3
Формаид	Метанаид	NCONH_2	Класс 2

Хлоробензол			Класс 2
Хлороформ	Трихлорметан	CHCl_3	Класс 2
Циклогексан	Гексаметилен		Класс 2
Этанол	Этиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Этилацетат	Этиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Этиленгликоль	1,2-Дигидроксиэтан, 1,2-этандиол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2
Этиловый эфир	Диэтиловый эфир, этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Этилформиат	Этиловый эфир муравьиной кислоты	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
2-Этоксиэтанол	Целлозолвь	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2

<*> Обычно 60% м-ксилола, 14% п-ксилола, 9% о-ксилола и 17% этилбензола.

Приложение 2

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

A2.1. Влияние органических летучих растворителей на окружающую среду

Некоторые из остаточных органических растворителей, часто используемых в фармацевтическом производстве, внесены в перечень токсичных химических соединений в монографиях "Критерии здоровья окружающей среды" (Environmental Health Criteria, EHC) и "Объединенная информационная система риска" (Integrated Risk Information System, IRIS). В задачи таких групп, как Международная программа по химической безопасности (International Programme on Chemical Safety, IPCS), Управление по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, USEPA), Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (United States Food and Drug Administration, USFDA) входит определение допустимых уровней воздействия химических веществ. Основная их цель - защита человеческого здоровья и окружающей среды от возможного негативного влияния химических соединений в результате длительного воздействия. Методы, используемые для оценки максимальных, безопасных допустимых норм воздействия, обычно основываются на долгосрочных исследованиях. Когда данные долгосрочных испытаний недоступны, могут быть использованы данные краткосрочных испытаний с модификацией подхода, например, использование более высоких коэффициентов корреляции. Подход, описанный в данной общей

фармакопейной статье, относится, прежде всего, к долгосрочным воздействиям или пожизненным воздействиям на население окружающей среды, в частности, воздуха, продовольствия, питьевой воды и др.

A2.2. Остаточные органические растворители в лекарственных средствах

Допустимые нормы воздействия в этой общей фармакопейной статье установлены в соответствии с методологией и данными токсичности, приведенными в монографиях ECH и IRIS. Однако при установлении допустимых норм воздействия должны быть приняты некоторые допущения относительно остаточных органических растворителей, которые используются в процессе синтеза и изготовления лекарственных средств, а именно:

1) пациенты (не все население) используют лекарственные средства для лечения болезней или для профилактики с целью предотвращения возникновения инфекции или болезни;

2) предположение о воздействии на продолжительность жизни пациента не обязательно для большинства лекарственных средств, но может рассматриваться как рабочая гипотеза, чтобы уменьшить риск для здоровья человека;

3) остаточные органические растворители - неизбежные компоненты фармацевтического производства и зачастую являются составной частью лекарственных средств;

4) остаточные органические растворители не должны превышать рекомендуемые концентрации, кроме исключительных обстоятельств;

5) данные о токсикологических испытаниях, которые используются для определения приемлемых концентраций остаточных органических растворителей, должны быть зафиксированы с использованием соответствующих протоколов, описанных, например, в документах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Красной Книге USFDA.

Приложение 3

МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОПУСТИМЫХ НОРМ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Для оценки степени риска канцерогенных растворителей Класса 1 используют метод Гейлора-Коделла. Для установления допустимых норм воздействия экстраполяцию с использованием математических моделей следует применять только в тех случаях, когда есть достоверные данные о канцерогенности. Пределы воздействия для растворителей класса 1 могли быть определены с использованием высокого значения коэффициента корреляции (например, от 10 000 до 100 000) для определения уровня, при котором не наблюдается эффект. Обнаружение и количественное определение этих растворителей следует проводить валидированными аналитическими методиками.

Пределы воздействия для растворителей класса 2 в этой общей фармакопейной статье были установлены путем вычисления значений ДСВ согласно методикам определения допустимых норм воздействия в лекарственных средствах (Pharmaceutical Forum, ноябрь - декабрь 1989 г.) и методам, принятым IPCS для оценки риска химических веществ в отношении здоровья человека (Environmental Health Criteria 170, ВОЗ, 1994). Эти методы подобны тем, которые используют USEPA (IRIS), USFDA (Красная Книга) и др. Метод описан ниже, чтобы пояснить происхождение значений ДСВ. Чтобы использовать значения ДСВ, приведенные в таблице [Раздела 4](#) этого

документа, нет необходимости производить эти вычисления.

В экспериментах на животных значения ДСВ рассчитывают исходя из уровня, при котором эффект не наблюдается (УННЭ) или уровня, при котором наблюдается самый низкий эффект (МУНЭ) по формуле:

$$ДСВ = \frac{УННЭ \times \text{Масса тела}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Значение ДСВ преимущественно получают на основании УННЭ. Если значения УННЭ неизвестны, могут быть использованы значения МУНЭ. Коэффициенты корреляции, предложенные здесь для экстраполяции на человека данных, полученных на животных, - это те же "коэффициенты неопределенности", которые использовались в монографии "Критерии здоровья окружающей среды" (Environmental Health Criteria 170, ВОЗ, Женева, 1994) и "коэффициенты корреляции" или "коэффициенты безопасности" - в "Pharmacopoeial Forum". Во всех расчетах принимается предположение о 100% системном воздействии независимо от способа применения лекарств.

Коэффициенты корреляции:

F1 - коэффициент корреляции для расчета экстраполяции между видами;

F1 = 5 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на крысах;

F1 = 12 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

F1 = 2 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на собаках;

F1 = 2,5 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на кроликах;

F1 = 3 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на обезьянах;

F1 = 10 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на других животных.

F1 принимает во внимание отношение площади поверхности тела к массе тела соответствующих видов животных и человека. Площадь поверхности рассчитывается следующим образом:

$$S = km^{0,67},$$

где: m - масса тела;

k - константа, принята равной 10.

Массы тела, используемые в уравнении, представлены в таблице 2.3.2.0.-7.

Таблица 2.3.2.0.-7. - Значения, использованные при расчетах в данном документе

Масса крысы	425 г
Масса беременной крысы	330 г
Масса мыши	28 г

Масса беременной мыши	30 г
Масса морской свинки	500 г
Масса макаки-резус	2,5 кг
Масса кролика (беременного или нет)	4 кг
Масса гончей собаки (бигль)	11,5 кг
Дыхательный объем крысы	290 л/сут
Дыхательный объем мыши	43 л/сут
Дыхательный объем кролика	1440 л/сут
Дыхательный объем морской свинки	430 л/сут
Дыхательный объем человека	28800 л/сут
Дыхательный объем собаки	9000 л/сут
Дыхательный объем обезьяны	1150 л/сут
Потребление воды мышью	5 мл/сут
Потребление воды крысой	30 мл/сут
Потребление пищи крысой	30 г/сут

F2 - коэффициент 10, учитывающий индивидуальную изменчивость. Коэффициент, равный 10, обычно принимают для всех органических растворителей и используют в данной общей фармакопейной статье.

F3 - переменный коэффициент для расчета в исследованиях токсичности при кратковременных воздействиях.

F3 = 1 для испытаний, которые длятся, по меньшей мере, в течение периода, равного половине продолжительности жизни животных (1 год для грызунов и кроликов; 7 лет для собак, кошек и обезьян).

F3 = 1 для репродуктивных (воспроизводительных) испытаний, которые охватывают весь период органогенеза,

F3 = 2 для испытаний в течение 6 месяцев на грызунах, или 3,5 лет - не на грызунах.

F3 = 5 для 3-х месячных испытаний на грызунах, или 2-х летних - не на грызунах.

F3 = 10 для испытаний более короткой продолжительности.

Для всех промежуточных испытаний необходимо использовать более высокий коэффициент (например, для 9-месячных испытаний на грызунах используется коэффициент = 2).

F4 - коэффициент, который может применяться при высокой токсичности растворителя, например, негенотоксичной канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности. В испытаниях репродуктивной токсичности используются следующие коэффициенты:

F4 = 1 для эмбриональной токсичности, связанной с материнской токсичностью

(интоксикацией);

F4 = 5 для эмбриональной токсичности (интоксикацией), не связанной с материнской;

F4 = 5 для тератогенного эффекта, связанного с материнской интоксикацией;

F4 = 10 для тератогенного эффекта, не связанного с материнской интоксикацией.

F5 - переменный коэффициент, который может применяться, если УННЭ (уровень, не вызывающий эффекта) не был установлен. Когда доступны только данные уровня МУНЭ (уровень, вызывающий минимальный эффект) то, в зависимости от уровня токсичности, может использоваться коэффициент вплоть до 10.

Допускается, что масса тела взрослого человека любого пола равна 50 кг. Эта относительно небольшая величина обеспечивает дополнительный коэффициент безопасности стандартной массе человека 60 или 70 кг, который часто используется в таких вычислениях. Известно, что многие взрослые пациенты весят менее 50 кг, поэтому в этом случае при определении ДСВ используются другие коэффициенты. Если лекарственное средство, содержащее растворитель, предназначено для педиатрии, то необходимо сделать корректировку на более меньшую массу тела.

Как пример применения этого уравнения рассмотрим испытание токсичности ацетонитрила на мышах. Установлено, что значение УННЭ - 50,7 мг/(кг·сут). ДСВ для ацетонитрила при этом рассчитывали следующим образом:

$$\text{ДСВ} = \frac{50,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1} \cdot 50 \text{ кг}}{12 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1} = 4,22 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}.$$

В этом примере:

F1 = 12, учитывает экстраполяцию на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

F2 = 10, учитывает индивидуальную изменчивость;

F3 = 5, так как продолжительность испытаний составила только 13 недель;

F4 = 1, так как с серьезной токсичностью не сталкивались;

F5 = 1, так как был определен уровень, не вызывающий эффекта.

Для перерасчета концентраций газов, используемых в дыхательных (ингаляторных) испытаниях из ppm в мг/л или мг/м³, использовали уравнение для идеального газа: PV = nRT. Рассмотрим в качестве примера испытание репродуктивной токсичности крысы в результате вдыхания четыреххлористого углерода (М.м. 153,84), описанное в Pharmeuropa, т. 9, N 1, Дополнение, апрель 1997, стр. S9.

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \cdot 10^{-6} \text{ атм} \cdot 153840 \text{ мг} \cdot \text{моль}^{-1}}{0,082 \text{ л} \cdot \text{атм} \cdot \text{К}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot 298 \text{ К}} = \frac{46,15 \text{ мг}}{24,45 \text{ л}} = 1,89 \text{ мг/л}.$$

Для перевода в мг/м³ используют отношение 1000 л = 1 м³.

2.3.3.0. Применение алкоголеметрических таблиц

При определении концентрации этанола в спирте этиловом руководствуются алкоголеметрической [таблицей 4.1.-1](#). "Соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием этанола в растворе".

При необходимости получения спирта этилового определенной концентрации из имеющегося спирта этилового различных концентраций и воды очищенной следует руководствоваться алкоголеметрическими таблицами:

[таблица 4.1.-2](#). "Количество (в граммах при температуре 20 °С) воды и спирта разной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 кг спирта концентрации 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% и 92%";

[таблица 4.1.-3](#). "Количество (в миллилитрах при температуре 20 °С) воды и спирта разной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л спирта концентрации 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%";

[таблица 4.1.-4](#). "Количество (в миллилитрах при температуре 20 °С) воды и спирта разной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л спирта концентрации 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%";

[таблица 4.1.-5](#). "Таблица для получения спирта различной концентрации при 20 °С";

[таблица 4.1.-6](#). Количество (в миллилитрах при температуре 20 °С) воды и спирта концентрации от 96,6% до 97,0%, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л (при температуре 20 °С) спирта концентрации 40%, 70%, 80%, 90%, 95%.

Алкоголеметрические таблицы 4.1.-1. - 5 приведены в [Приложении 4.1](#) к фармакопее.

203040000-2019

2.3.4.0. Полиморфизм

Полиморфизм (или кристаллический полиморфизм) - это явление, характерное для твердых веществ; это способность вещества в твердом состоянии существовать в различных кристаллических формах при одном и том же химическом составе. Твердые вещества, находящиеся в некристаллической форме, называются аморфными.

В случае если это явление наблюдается у химического элемента (например, серы), вместо термина "полиморфизм" используется термин "аллотропия".

При описании сольватов (включая гидраты), в которых растворитель присутствует в кристаллической решетке в стехиометрической пропорции, используют термин "псевдополиморфизм"; этот термин также может быть применен к веществам, в которых растворитель присутствует в непостоянных пропорциях. Так как термин "псевдополиморфизм" допускает двоякое толкование в зависимости от обстоятельств, при описании таких веществ предпочтительнее использовать только термины "сольваты" и "гидраты".

В тех случаях, когда в частной фармакопейной статье указано, что субстанция обладает полиморфизмом, это означает, что наблюдается истинный кристаллический полиморфизм, либо наличие сольватов, либо аллотропия, либо наличие аморфной формы.

Идентичность химического состава предполагает, что все кристаллические и аморфные формы данного вещества проявляют одинаковые химические свойства в растворах и расплавах, однако в твердом состоянии их физико-химические и физические свойства (растворимость,

твердость, сжимаемость, плотность, температура плавления и др.), а соответственно и их реакционная способность и биодоступность, могут быть различными.

При наличии у соединения полиморфизма форма с наиболее низкой свободной энтальпией при данных температуре и давлении является термодинамически наиболее стабильной. Другие формы соединения при этом называют метастабильными. При нормальных температуре и давлении метастабильная форма может оставаться неизменной или превращаться в термодинамически более стабильную.

При существовании нескольких кристаллических форм одна из них при данных температуре и давлении является термодинамически более стабильной. Данная кристаллическая форма может образовать фазу, способную к достижению равновесия с другими твердыми фазами, жидкой и газовой фазами.

Если каждая кристаллическая форма более стабильна в данном температурном диапазоне, превращение одной формы в другую является обратимым и называется энантиотропным. Такой переход характеризуется единым равновесием и определенной температурой перехода при данном давлении. Если только одна из форм проявляет стабильность свыше пределов данного температурного диапазона, превращение является необратимым или монотропным.

Если превращение одной полиморфной формы в другую сопровождается незначительным изменением энтальпии, то в условиях *in vivo* эти формы легко переходят друг в друга. Поэтому замена одной полиморфной модификации на другую не приводит к существенному изменению скорости абсорбции, а биодоступность действующего вещества не претерпевает значимых изменений. Значительные различия в свободной энергии полиморфных модификаций вызывают заметные изменения биодоступности.

При кристаллизации вещества из раствора или расплава первой образуется наименее устойчивая фаза, наиболее близкая к раствору по величине свободной энергии. По этой причине метастабильные формы обладают меньшим внутренним сцеплением молекул, что отражается на их физических свойствах, в частности, в повышенной растворимости. Так как растворение является лимитирующей стадией в абсорбции действующего вещества из желудочно-кишечного тракта, метастабильные формы обладают большей биодоступностью, чем стабильные формы, и более целесообразны при получении активных фармацевтических субстанций. К одному из эффективных средств, ингибирующих переход метастабильных форм в стабильные и повышающих тем самым их устойчивость, относится использование ряда вспомогательных веществ (метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрия альгинат, пропиленгликольальгинат и др.).

При изменении условий кристаллизации (температура, давление, растворитель, концентрация, скорость кристаллизации, образование зародышей кристаллизации, присутствие примесей и их концентрация и т.п.) могут образовываться различные кристаллические формы или сольваты.

Для изучения полиморфизма могут быть использованы следующие методы:

- рентгеновская порошковая дифрактометрия;
- рентгеновская дифрактометрия на отдельных кристаллах;
- термический анализ (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрия, термомикроскопия);
- микрокалориметрия;
- анализ поглощения влаги;

- оптическая и электронная микроскопия;
- ядерный магнитный резонанс в твердом теле;
- инфракрасная спектрофотометрия;
- рамановская спектрометрия;
- измерение растворимости и характеристической скорости растворения;
- измерение плотности.

Эти методы часто дополняют друг друга, поэтому при исследовании важно использовать несколько из них.

Диаграммы давление/температура и энергия/температура, основанные на аналитических данных, являются ценными инструментами для более полного понимания энергетических взаимодействий (энантиотропия, монотропия) и термодинамической стабильности отдельных модификаций полиморфного вещества.

Для исследований сольватов предпочтительны дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрия, используемые вместе с определением растворимости, характеристической скорости растворения и рентгенографией.

При исследовании гидратов для обнаружения зон относительной стабильности определяют изотермы сорбции/десорбции воды.

В общем случае гидраты меньше растворимы, чем безводные формы, подобно как и сольваты меньше растворимы в их растворителе, чем несольватированные формы.

Установление взаимосвязи кристаллической формы вещества и условиями ее получения является необходимым этапом разработки технологии производства активной фармацевтической субстанции. Незначительные изменения условий могут привести к получению субстанции с различным соотношением полиморфных форм или новых полиморфных форм.

Целенаправленное получение полиморфных форм действующих веществ осуществляют с помощью методов равновесной и неравновесной кристаллизации.

Метод равновесной кристаллизации основан на изотермическом и изоконцентрационном испарении растворителя из раствора, находящегося в равновесии с кристаллами данной полиморфной формы. Если целевым продуктом является высокотемпературная модификация вещества, то обязательное условие ее получения заключается в поддержании температуры кристаллизации выше температуры перехода высокотемпературной модификации в низкотемпературную. При получении низкотемпературной формы температуру кристаллизации поддерживают ниже температуры данного превращения. Существенное значение в методе равновесной кристаллизации имеет тип растворителя,

В методе неравновесной кристаллизации процесс осуществляют при высокой температуре кристаллизации, т.е. при значительных пересыщениях в системе. С этой целью обычно используют следующие способы:

- политермическая кристаллизация;
- замена растворителя;
- распылительная сушка;

- сублимационная сушка.

По способу политермической кристаллизации получают насыщенный раствор активной фармацевтической субстанции сначала при фиксированной температуре растворителя (как правило, повышенной), а затем резко охлаждают его до определенной температуры, выдерживая при ней некоторое время.

По способу замены растворителя получают насыщенный раствор активной фармацевтической субстанции в органическом растворителе или воде, а затем добавляют соответственно воду или органический растворитель. В результате резкого снижения растворимости вещества в водно-органической смеси из раствора выпадают кристаллы целевой формы. Порядок введения растворителя определяется растворимостью выделяемой полиморфной формы. Важным условием является также выбор температуры кристаллизации в зависимости от характера полиморфной модификации (высоко- или низкотемпературная модификация).

Способ распылительной сушки заключается в диспергировании исходного раствора в поток газотеплоносителя. В зависимости от температуры теплоносителя, скорости его подачи и типа растворителя создают определенную скорость испарения растворителя, обеспечивающую заданную степень пересыщения раствора. При указанных условиях легко образуются метастабильные модификации в монотропных системах. Однако для предотвращения установления термодинамического равновесия процесс проводят достаточно быстро, используя небольшие количества исходного раствора.

Способ сублимационной сушки основан на сублимации растворителя из предварительно замороженного раствора. Определяющее значение имеют тип растворителя, скорость замораживания, концентрация исходного раствора и условия лиофилизации.

Таким образом, при получении полиморфных форм с оптимальными терапевтическими параметрами предпочтение отдают тем методам, которые обеспечивают лучшую растворимость и способность к всасыванию, превращению и взаимодействию в организме, придают им специфическую адсорбцию в некоторых органах и тканях, а также определенную скорость и степень элиминации из организма.

203050000-2019

2.3.5.0. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения

ВВЕДЕНИЕ

Частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического применения разработаны с целью обеспечения их приемлемого качества для потребителей. Роль Фармакопеи в защите общественного здоровья заключается в соответствующем контроле примесей, регламентируемом частными фармакопейными статьями. Фармакопейное качество основано на достижениях научного прогресса, технической обеспеченности и регуляторных требованиях.

Требования, касающиеся примесей, даются в частных фармакопейных статьях и в общей фармакопейной статье Субстанции для фармацевтического применения, которые дополняют друг друга: частные фармакопейные статьи определяют критерии приемлемости для примесей, а общая фармакопейная статья указывает на необходимость квалификации, идентификации и описания любых органических примесей, которые присутствуют в активных субстанциях (фармацевтических субстанциях).

Пороги информирования, идентификации и квалификации, содержащиеся в общей фармакопейной статье Субстанции для фармацевтического применения, применяются ко всем

родственным примесям. Однако если частная фармакопейная статья не содержит испытания по количественному определению родственных примесей, любые новые примеси, присутствующие выше установленного порога, могут быть не выявлены, так как испытание не позволяет их определять.

Требования раздела "Родственные примеси" общей фармакопейной статьи Субстанции для фармацевтического применения, особенно касающиеся предельного содержания примесей, не применяются к вспомогательным веществам; также эти требования не распространяются на: биологические и биотехнологические продукты; пептиды; олигонуклеотиды; радиофармацевтические препараты; продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты; лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья и неочищенные продукты животного и растительного происхождения. Несмотря на неприменимость к ним порогов содержания примесей, установленных в общей фармакопейной статье, общая концепция информирования, идентификации (по возможности) и квалификации примесей в равной степени пригодна для всех классов указанных продуктов.

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЧАСТНЫХ СТАТЕЙ ФАРМАКОПЕИ СОЮЗА

Частные фармакопейные статьи разработаны для субстанций, которые входят в состав лекарственных препаратов, зарегистрированных компетентным уполномоченным органом, поэтому эти статьи не обязательно охватывают все субстанции для фармацевтического применения, представленные на мировом рынке.

Органические и неорганические примеси в субстанциях, оценка которых проведена компетентным уполномоченным органом, квалифицируют на основании данных о безопасности максимального допустимого содержания (максимальная суточная доза), за исключением новых данных о безопасности, которые становятся доступными после подтверждения результатов оценки более низких допустимых норм.

Основная часть частных фармакопейных статей на субстанции для фармацевтического применения гармонизирована с требованиями частных статей Европейской Фармакопеи, которые, в свою очередь, разрабатываются группами экспертов и рабочими группами, сотрудничающими с европейскими национальными фармакопейными органами, компетентными органами по маркетингу, национальными контрольными лабораториями и лабораторией Европейской Фармакопеи при содействии использующих эти субстанции производителей и/или поставщиков.

КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИЯХ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Качество субстанции для фармацевтического применения, связанное с содержанием примесей, контролируют набором испытаний, приведенных в частной фармакопейной статье. Данные испытания предназначены для оценки как органических, так и неорганических примесей, важных с точки зрения источников происхождения активных фармацевтических субстанций для лекарственных препаратов.

Контроль остаточных растворителей предусматривается в общей фармакопейной статье Субстанции для фармацевтического применения и общей фармакопейной [статье 2.3.2.0](#). Остаточные количества органических растворителей. Субстанция должна сопровождаться информацией о контролируемых остаточных растворителях, установленных критериях приемлемости и валидированных методиках контроля (если они отличаются от описанных в общей фармакопейной [статье 2.1.4.19](#). Идентификация и контроль остаточных растворителей).

Как правило, частные фармакопейные статьи на органические химические субстанции включают испытание "Родственные примеси", которое проводится в отношении соответствующих органических примесей. Если испытание "Родственные примеси" не позволяет контролировать

конкретную примесь или есть особые причины (например, безопасность), требующие специального контроля, то оно может дополняться специфическими испытаниями.

Если в частной фармакопейной статье отсутствует испытание "Родственные примеси" (или эквивалентное испытание), но при этом приведены специфические испытания, потребитель субстанции должен, тем не менее, обеспечить соответствующий контроль органических примесей. Примеси, присутствующие в количестве выше порога идентификации должны быть идентифицированы (по возможности), и, при отсутствии другого обоснования, примеси, присутствующие в количестве выше порога квалификации - должны быть квалифицированы (см. также [раздел](#) данной статьи "Рекомендации по использованию частных фармакопейных статей на активные фармацевтические субстанции").

В тех случаях, когда частная фармакопейная статья охватывает субстанции с различными профилями примесей, то она может включать либо единственное испытание для контроля всех родственных примесей, упоминаемых в [разделе](#) "Примеси", либо несколько испытаний для контроля всех известных профилей примесей. Соответствие требованиям может быть установлено только путем выполнения испытаний, соответствующих известному профилю примесей в субстанции данного источника происхождения.

Указания по контролю примесей могут быть включены в [раздел](#) "Производство" частной фармакопейной статьи, например, когда одна аналитическая методика, подходящая для контроля данной примеси, должна выполняться производителем, ввиду ее чрезвычайной технической сложности для общего использования, или неприменимости к контролю готовой продукции активной субстанции и/или когда валидация производственного процесса (включая стадию очистки) будет обеспечивать достаточный контроль.

РАЗДЕЛ "ПРИМЕСИ" В ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЬЯХ НА АКТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ

Раздел частной фармакопейной [статьи](#) "Примеси" включает примеси (с указанием структурной формулы и химического названия, если это возможно) обычно органического происхождения, обнаруживаемые в испытании, описанном в частной фармакопейной статье. Раздел основан на информации, доступной на время разработки или пересмотра частной фармакопейной статьи, и не обязательно является исчерпывающим. Раздел включает специфицированные и, где это указано, другие обнаруживаемые примеси.

Специфицированные примеси имеют критерии приемлемости, не превышающие таковых, утвержденных компетентным уполномоченным органом.

Другие обнаруживаемые примеси представляют собой потенциальные примеси с установленной химической структурой, но обычно не обнаруживаемые в количествах выше порога идентификации в субстанциях, используемых при производстве лекарственных препаратов. В [разделе](#) "Примеси" они приводятся для информации.

Если в активной фармацевтической субстанции обнаружена примесь, отличная от специфицированной примеси, потребитель субстанции должен проверить, подлежит ли найденная примесь идентификации/квалификации примесей в зависимости от ее содержания, природы, максимально допустимой суточной дозы и соответствующего порога идентификации/квалификации согласно разделу "Родственные примеси" общей фармакопейной статьи Субстанции для фармацевтического применения.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИСПЫТАНИЯ НА РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ В ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЬЯХ НА АКТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ

Частную фармакопейную статью на субстанцию для фармацевтического применения следует

читать и интерпретировать во взаимосвязи с общей фармакопейной статьей Субстанции для фармацевтического применения.

В случае, если указывается общий критерий приемлемости для примесей ("любая другая примесь", "другие примеси", "любая примесь"), эквивалентный номинальному содержанию, больший чем соответствующий порог идентификации (см. общий раздел Субстанции для фармацевтического применения), то он применим только для специфицированных примесей, указанных в [разделе](#) "Примеси". Необходимость идентификации (когда это представляется возможным), описания, спецификации и квалификации других примесей, которые присутствуют в субстанции, должна рассматриваться в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи. Ответственность за обоснованность критериев приемлемости для примесей, не указанных в [разделе](#) "Примеси", и для примесей, обозначенных как "другие обнаруживаемые примеси", несет использующая эту субстанцию организация.

Критерии приемлемости для испытания на родственные примеси представлены в различных вариантах в существующих частных статей. В качестве вспомогательного средства при интерпретации общих критериев приемлемости и их отношения к [разделу](#) "Примеси" частной фармакопейной статьи может использоваться схема принятия решений (рисунок 2.3.5.0.-1).

(в ред. [решения](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

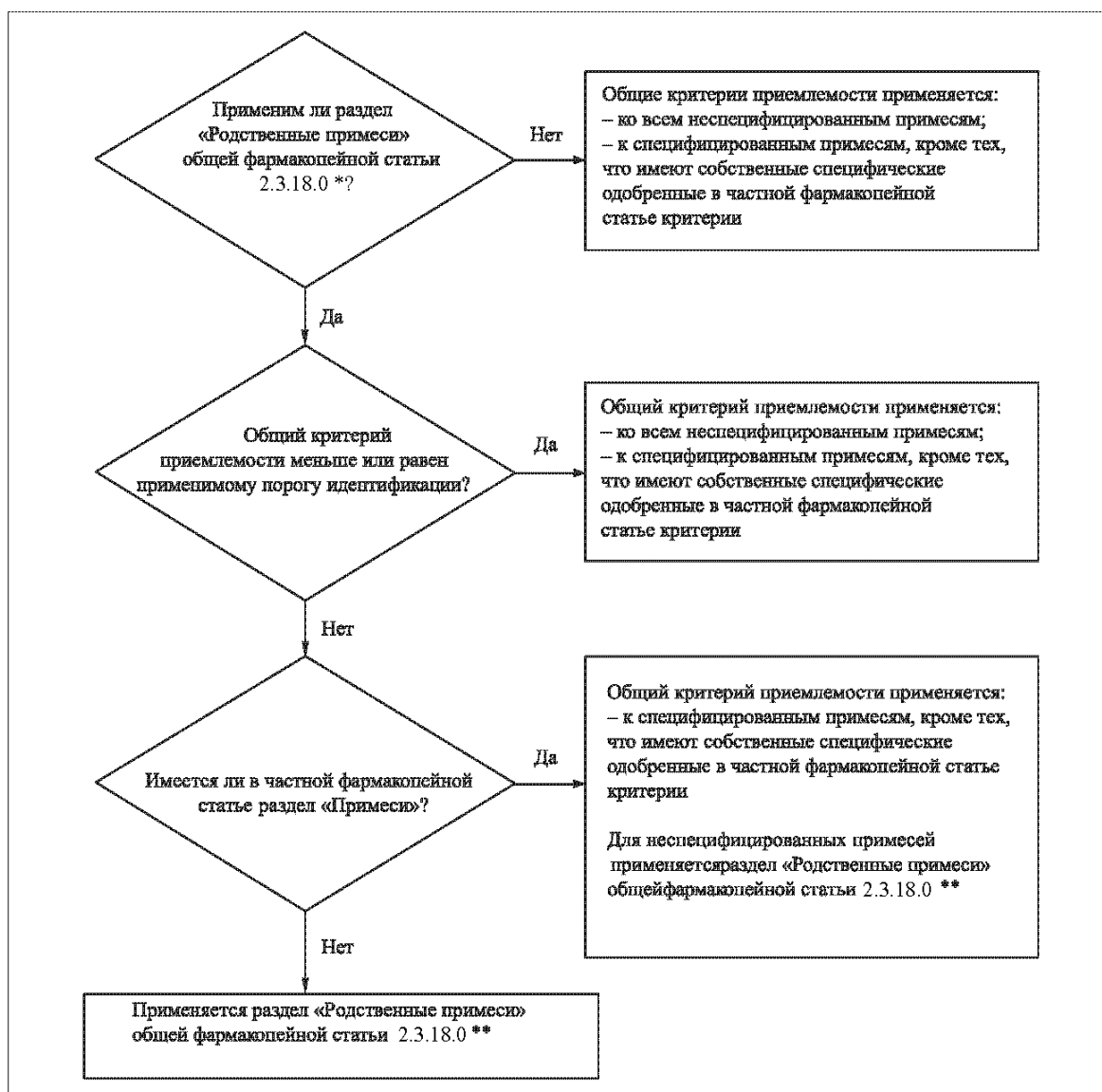


Рисунок 2.3.5.0.-1. - Схема принятия решений для трактовки общих критериев приемлемости для

"других" примесей в частных фармакопейных статьях

<*> Требования этого раздела применяются к активным фармацевтическим субстанциям, за исключением биологических и биотехнологических продуктов; пептидов; олигонуклеотидов; радиофармацевтических препаратов; продуктов ферментации и полученных из них полусинтетических продуктов; неочищенных продуктов животного и растительного происхождения; лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья.

Общие критерии приемлемости для "других" примесей в частных фармакопейных статьях выражаются различными способами: "любая другая примесь", "другие примеси", "любая примесь", "любое пятно", и т.д. Общие критерии приемлемости могут применяться либо только к определенным специфицированным примесям - либо к неспецифицированным и определенным специфицированным примесям в зависимости от природы активной фармацевтической субстанции и применяемого порога идентификации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ НА АКТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ

Частные фармакопейные статьи регламентируют подходящее качество субстанций с темп профилями примесей, которые учитывались в процессе их разработки и/или пересмотра. Проверка того, что частная фармакопейная статья обеспечивает соответствующий контроль примесей в субстанции для фармацевтического применения из данного источника происхождения, входит в обязанности потребителя.

Частная фармакопейная статья с испытанием "Родственные примеси", основанная на количественном методе определения (например, жидкостная хроматография, газовая хроматография и капиллярный электрофорез) обеспечивает соответствующий контроль примесей в субстанции для фармацевтического применения из данного источника происхождения, если примеси, присутствующие в количествах, превышающих соответствующий порог идентификации, являются специфицированными примесями, указанными в [разделе](#) "Примеси".

Если субстанция содержит примеси, отличные от указанных в [разделе](#) "Примеси", необходимо проверить возможность обнаружения этих примесей при помощи методики, описанной в частной фармакопейной статье; в противном случае необходимо разработать новую методику определения и внести предложение о пересмотре частной фармакопейной статьи. В зависимости от найденного содержания и предложенных предельных значений необходимо рассмотреть вопрос об идентификации и/или квалификации этих примесей.

Если одна методика испытания на родственные примеси применяется для различных профилей примесей, то в сертификате анализа необходимо указывать примеси только известного профиля субстанции из одного источника, за исключением случаев, когда держатель регистрационного удостоверения использует активные фармацевтические субстанции с различными профилями примесей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРИМЕСЕЙ (СООТНЕСЕНИЕ ПИКОВ)

Если для примеси в частной фармакопейной статье указано индивидуальное предельное значение, часто необходимо привести описание способа ее идентификации, например, с использованием стандартного образца, репрезентативного образца хроматограммы или относительного удерживания. Потребитель субстанции может, при необходимости, идентифицировать примеси, отличные от тех, для которых в частной фармакопейной статье предусмотрены способы идентификации, например, проверить пригодность спецификации для данного профиля примесей при сравнении с приведенным в [разделе](#) "Примеси". Так как

Фармакопея не предусматривает использование для этих целей стандартных образцов, репрезентативных образцов хроматограмм или информации об относительном удерживании, кроме указанных в частной фармакопейной статье, потребители субстанции должны использовать для идентификации доступные научные методы/способы.

НОВЫЕ ПРИМЕСИ/СПЕЦИФИЦИРОВАННЫЕ ПРИМЕСИ С СОДЕРЖАНИЕМ ВЫШЕ СПЕЦИФИЦИРОВАННОГО ПРЕДЕЛА

В случае если новый производственный процесс или изменение в утвержденном процессе ведут к возникновению новой примеси, необходимо выполнить условия общей фармакопейной статьи Субстанции для фармацевтического использования относительно идентификации и квалификации, а также проверить пригодность частной фармакопейной статьи для контроля такой примеси. Сертификат соответствия субстанции из данного источника является подтверждением того, что новую примесь контролируют надлежащим образом или сертификат содержит методику контроля с установленными критериями приемлемости. Последний случай требует пересмотра частной фармакопейной статьи.

В случае если новый производственный процесс или изменение в утвержденном процессе приводят к увеличению содержания специфицированной примеси выше заданного предела, необходимо применить требования общей фармакопейной статьи Субстанции для фармацевтического применения относительно квалификации.

ВЫРАЖЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Критерии приемлемости по содержанию родственных примесей в частных фармакопейных статьях выражаются либо в виде сравнения площадей пиков (сравнительные испытания), либо в виде числовых значений

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Различные вопросы контроля примесей освещены в общей фармакопейной [статье 2.1.2.36](#) Хроматографические методы разделения.

203060000-2019

2.3.6.0. Раздел "Свойства" в частных фармакопейных статьях

Сведения в [разделе](#) "Свойства" не должны рассматриваться в качестве требований и, как правило, носят информационный характер, хотя они и могут опосредованно способствовать предварительной оценке качества лекарственного средства. Указанные сведения могут служить основанием для непосредственной оценки доброкачественности лекарственного средства только при условии такового указания в частной фармакопейной статье и наличия соответствующей методики.

При описании свойств лекарственных средств указывают следующие характеристики: внешний вид, запах, гигроскопичность, кристалличность, растворимость и, при необходимости, иные показатели.

При описании внешнего вида визуально оценивают форму, цвет, блеск, прозрачность и другие свойства испытуемых образцов, при этом нежидкие образцы помещают на лист белой бумаги, а жидкие образцы исследуют в прозрачных бесцветных пробирках и просматривают при рассеянном дневном освещении.

Запах либо его отсутствие, при необходимости, определяют, как указано в общей фармакопейной [статье 2.1.3.2](#). Определение запаха.

Ниже приведены методики определения гигроскопичности, кристалличности и растворимости.

ГИГРОСКОПИЧНОСТЬ

Гигроскопичность представляет собой свойство веществ поглощать водяные пары из воздуха. Гигроскопичностью обладают смачиваемые гидрофильные вещества капиллярно-пористой структуры и вещества, хорошо растворимые в воде, особенно соединения, образующие с водой кристаллогидраты.

Данная методика используется для субстанций, которые выдерживают испытание "Потеря в массе при высушивании" или "Вода", указанные в частной фармакопейной статье. Методика позволяет определить степень гигроскопичности, а не ее величину.

В предварительно взвешенный стеклянный сосуд (внешний диаметр - 50 мм, высота - 15 мм) с подходящей пробкой помещают испытуемый образец в количестве, указанном в испытании "Потеря в массе при высушивании" или "Вода", и взвешивают. Открытый сосуд помещают в эксикатор при температуре 25 °С, содержащий насыщенный раствор аммония хлорида или аммония сульфата, либо в климатическую камеру при температуре (25 +/- 1) °С и относительной влажности (80 +/- 2)%. Выдерживают в течение 24 ч. Сосуд закупоривают пробкой и взвешивают.

Увеличение массы субстанции в процентах рассчитывают по формуле:

$$\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \cdot 100,$$

где: m_1 - масса пустого стеклянного сосуда, в граммах;

m_2 - масса стеклянного сосуда с испытуемым образцом до экспозиции во влажной среде, в граммах;

m_3 - масса стеклянного сосуда с испытуемым образцом после экспозиции во влажной среде, в граммах.

Полученные результаты трактуют следующим образом:

- расплывается на воздухе: поглощает достаточное количество воды для образования жидкости;

- очень гигроскопична: увеличение в массе составляет 15% и более;

- гигроскопична: увеличение в массе составляет 2% и более, но менее 15%;

- слегка гигроскопична: увеличение в массе составляет 0,2% и более, но менее 2%.

КРИСТАЛЛИЧНОСТЬ

Методика используется для установления кристаллической или аморфной природы испытуемого образца.

Несколько частиц испытуемого образца в минеральном масле помещают на чистое предметное стекло и просматривают с помощью поляризационного микроскопа. Кристаллические частицы проявляют двойное лучепреломление и изменение направления плоскости поляризованного света при вращении предметного столика микроскопа.

РАСТВОРИМОСТЬ

Для указания степени растворимости используют термины, указанные в таблице 2.3.6.0.-1.

Таблица 2.3.6.0.-1. - Значения терминов, характеризующих растворимость веществ при температуре от 15 °С до 25 °С.

Термин		Примерный объем растворителя (мл), необходимый для растворения 1 г вещества
На русском языке	На английском языке	
Очень легко растворим	Very soluble	менее 1
Легко растворим	Freely soluble	от 1 до 10
Растворим	Soluble	от 10 до 30
Умеренно растворим	Sparingly soluble	от 30 до 100
Мало растворим	Slightly soluble	от 100 до 1000
Очень мало растворим	Very slightly soluble	от 1000 до 10 000
Практически нерастворим	Practically insoluble	более 10 000

Термин "частично растворим" ("partlysoluble") используют для характеристики смеси, содержащей как растворимые, так и нерастворимые компоненты.

Термин "смешивается с..." ("miscible") используют для характеристики жидкости, смешивающейся с указанным растворителем во всех соотношениях.

Для определения растворимости используют не более 111 мг испытуемого образца (для каждого растворителя) и не более 30 мл каждого растворителя.

Методика растворения

Пробирку энергично встряхивают в течение 1 мин и помещают в термостат с температурой (25,0 +/- 0,5) °С на 15 мин. Если испытуемый образец не полностью растворился, повторяют встряхивание в течение 1 мин и выдерживают при температуре (25,0 +/- 0,5) °С в течение 15 мин.

Методика определения

100 мг тонко измельченного (90) испытуемого образца помещают в пробирку (внутренний диаметр - 16 мм, длина - 160 мм) с пробкой, прибавляют 0,1 мл растворителя и далее поступают в соответствии с методикой растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается очень легко растворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 0,9 мл растворителя и далее поступают в соответствии с методикой растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается легкорастворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 2,0 мл растворителя и далее поступают в соответствии с методикой растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается растворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 7,0 мл растворителя и далее поступают в соответствии с методикой растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается умеренно растворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, 10 мг тонко измельченного (90) испытуемого образца помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и далее поступают в соответствии с методикой растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается малорастворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, 1 мг тонко измельченного (90) испытуемого образца помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и далее поступают в соответствии с методикой растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается очень мало растворимым.

В случае испытуемых образцов с известной растворимостью допускается проводить испытание не в полном объеме, описанном выше, а только для крайних значений указанной степени растворимости. Например, если субстанция растворима, то 100 мг растертой субстанции не должны растворяться в 1,0 мл растворителя, но должны раствориться полностью в 3,0 мл растворителя.

Если в частной фармакопейной статье при описании свойств указываются иные характеристики, то для их определения проводят испытания, как указано в соответствующих общих или частных фармакопейных статьях.

203070000-2019

2.3.7.0. Функциональные характеристики вспомогательных веществ

Данная общая фармакопейная статья и разделы частных [статей](#) "Функциональные характеристики" не являются обязательными и публикуются для информации и рекомендаций.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные вещества, безопасность которых была оценена ранее, используются в составе лекарственных препаратов для придания им определенных функций. Основное назначение вспомогательного вещества заключается в обеспечении требуемых физико-химических и биофармацевтических свойств лекарственного препарата.

Функциональные характеристики вспомогательных веществ определяются их физическими и химическими свойствами и, в некоторых случаях, содержанием побочных продуктов или добавок, использованных для улучшения желаемых функциональных характеристик. Кроме того, эти характеристики могут зависеть от сложных взаимодействий между составляющими лекарственного препарата и от внешних воздействий во время производственного процесса. Поэтому функциональные характеристики вспомогательных веществ могут быть установлены только в контексте конкретного состава и процесса производства, зачастую с использованием нескольких аналитических методик. Некоторые свойства вспомогательных веществ (такие, как размер частиц вспомогательного вещества при его использовании в производстве, или молекулярная масса полимерного материала, используемого в качестве компонента, увеличивающей вязкость препарата) могут относиться к функциональным характеристикам в более широком понимании. Если на этапе фармацевтической разработки была продемонстрирована критическая роль таких функциональных характеристик (ФХ) для процесса производства и показателей качества лекарственного препарата, эти характеристики могут подлежать контролю и включаться в спецификацию качества готового продукта. Такие критические ФХ могут рассматриваться как критические показатели качества (КПК) лекарственного препарата.

Знание этих характеристик может облегчить применение процессно-аналитической технологии (ПАТ).

ФХ включают в частные фармакопейные статьи на вспомогательные вещества для помощи производителям лекарственных препаратов в установлении требований спецификации к качеству, основанных на стандартных аналитических методиках. Эти характеристики позволяют найти взаимопонимание между производителями и потребителями вспомогательных веществ с целью осуществления поставок вспомогательных веществ со специфицированными свойствами. ФХ могут быть указаны (например, в сертификате) производителем вспомогательных веществ со ссылкой на фармакопейную статью, которая содержит описание метода, используемого для контроля определенного параметра. [Раздел "Функциональные характеристики"](#) частных фармакопейных статей включает параметры, для которых установлено влияние на функциональность вспомогательного вещества для предполагаемого использования. Из-за многоцелевого применения многих вспомогательных веществ и разработки новых способов их использования, перечисленные ФХ и способы их применения не являются исчерпывающими.

КЛАССЫ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Сыпучие твердые вспомогательные вещества могут быть доступны в виде большого количества различных классов с разнообразными физическими характеристиками (например, распределением частиц по размерам), которые обычно контролируются поставщиком. Однако ФХ этих веществ могут затрагивать другие свойства, обусловленные твердым состоянием вещества, а также обусловленные сыпучим состоянием твердого вещества, которые могут не контролироваться поставщиком вспомогательного вещества.

К свойствам сыпучих твердых веществ относятся, например, распределение частиц по размерам, удельная площадь поверхности, насыпная плотность, текучесть, смачиваемость и водопоглощение. В зависимости от диапазона размеров, распределение частиц по размерам может определяться с помощью ситового анализа (общая фармакопейная статья [Определение размера частиц методом аналитического просеивания](#)) или инструментальных методов, например, [Определение размера частиц методом дифракции лазерного излучения](#). Метод, описанный в общей фармакопейной статье [Определение удельной площади поверхности методом газовой адсорбции](#), основан на методике Брунауэра-Эмметта-Теллера (БЭТ). Методы оценки текучести и насыпной плотности порошков описаны в общих фармакопейных статьях [Текучесть порошков](#) и [Насыпная плотность и плотность после усадки](#). Свойства, обусловленные твердым состоянием вещества, могут воздействовать на смачиваемость (общая фармакопейная статья [Смачиваемость пористых твердых материалов, включая порошки](#)) и взаимодействие частиц твердого вещества с водой (общая фармакопейная статья [Взаимодействия твердого вещества с водой: построение изотерм сорбции-десорбции и определение активности воды](#)) сыпучих твердых веществ.

Примерами свойств, учитываемых при разработке твердой лекарственной формы и обусловленных твердым состоянием вещества, могут служить полиморфизм, псевдополиморфизм, кристалличность и плотность. Методики их оценки приведены в общих фармакопейных [статьях 2.3.4.0 Полиморфизм](#), [2.3.8.0 Кристалличность и Плотность твердых тел](#).

КЛАССЫ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Доступные вспомогательные вещества представлены в виде классов с различными химическими характеристиками и имеют природное, полусинтетическое или синтетическое происхождение. В частных фармакопейных статьях обычно контролируется химический состав вспомогательных веществ, которые представляют собой смесь родственных соединений, например, состав жирных кислот растительных масел или поверхностно-активных веществ. При этом в Фармакопее присутствуют частные фармакопейные статьи, описывающие класс полимерных материалов, которые могут различаться по составу в зависимости от структуры

гомополимеров, блоков полимеров и сополимеров, степени полимеризации, а, следовательно, по массе и молекулярно-массовому распределению, степени замещения и, в некоторых случаях, даже по заместителям в полимерной цепи. Эти изменения могут оказывать существенное влияние на функциональные характеристики вспомогательных веществ и должны учитываться при фармацевтической разработке; предпочтительно установить диапазон допустимых значений для каждого параметра, критического как для процесса производства, так и для характеристик лекарственного препарата.

РАЗДЕЛ "ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ" В ЧАСТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЬЯХ

Частные фармакопейные статьи на вспомогательные вещества могут содержать [раздел "Функциональные характеристики"](#), который приводится для информации и не является обязательным. В этом [разделе](#) перечисляются характеристики, соответствующие определенному применению вспомогательного вещества. При этом указывают применение, для которого данная характеристика важна, для других целей перечисленные характеристики могут быть неприемлемыми. По этой причине настоящий раздел не должен рассматриваться как просто дополнение к частной фармакопейной статье. Производитель лекарственного препарата несет ответственность за принятие решения о том, как приведенная в [разделе "Функциональные характеристики"](#) информация будет использована в процессе производства с учетом применения вспомогательного вещества и данных, полученных при фармацевтической разработке.

Информация о функциональных характеристиках может быть представлена различными способами:

- указанием названия ФХ;
- указанием названия ФХ и рекомендуемого метода ее определения, со ссылкой, где это возможно, на общую фармакопейную статью;
- указанием названия ФХ, рекомендуемого метода ее определения и типичными значениями, которые могут быть представлены в виде отклонений от номинального значения.

Данная характеристика может включаться в частную фармакопейную статью как обязательное требование. Если ФХ является важной для конкретного использования, то ее приводят в [разделе "Функциональные характеристики"](#) как важную характеристику, которую производитель лекарственного препарата имеет право включить в спецификацию качества для класса вспомогательного вещества, используемого конкретного лекарственного препарата.

Раздел, включающий ФХ, предназначен для отражения текущих знаний, связанных с основным применением вспомогательных веществ. В виду многообразия применения некоторых вспомогательных веществ и постоянно появляющихся новых способов их использования, данный раздел может быть не полным. Кроме этого, методы определения некоторых характеристик, приведены в качестве рекомендации и не исключают возможности использования других методов.

203080000-2019

2.3.8.0. Кристалличность

В данной статье приведена общая информация о кристалличности и указаны ссылки на различные фармакопейные методы, используемые для ее определения.

ВВЕДЕНИЕ - КОНЦЕПЦИЯ КРИСТАЛЛИЧНОСТИ

Большинство органических и неорганических веществ, относящихся к субстанциям для

фармацевтического применения, являются твердыми веществами, которые могут быть описаны структурами, находящимися в диапазоне от идеального кристалла до аморфного вещества.

Реальные кристаллы имеют структуры, занимающие положения между идеальным кристаллом и аморфным состоянием. Место кристалла на шкале, расположенной между этими двумя противоположными состояниями, называется кристаллическостью.

Идеальный кристалл - это идеальное состояние вещества, которое достигается редко, если вообще достигается. Структурные единицы кристалла, называемые элементарными ячейками, равномерно и неограниченно повторяются в трех измерениях пространства. Элементарная ячейка имеет определенную ориентацию и форму, которые определяются векторами трансляции a , b и c и углами β , γ и α , следовательно, она имеет определенный объем V , в котором находятся атомы и молекулы, необходимые для формирования кристалла. Кристаллическая система определяется тремя операторами симметрии дальнего порядка (трансляционным, ориентационным и конформационным); различные мезофазы (жидкие кристаллы, кристаллы и пластичные кристаллы) имеют один или два оператора симметрии дальнего порядка; а идеальное аморфное состояние определяется отсутствием всех трех операторов.

Каждый кристалл может быть классифицирован как представитель одной из семи возможных кристаллических систем, которые определяются отношением между индивидуальными размерами a , b и c , а также между индивидуальными углами β , γ и α элементарной ячейки. Структура данного кристалла может быть классифицирована в соответствии с одной из семи систем, в соответствии с одной из 14 пространственных решеток Браве и в соответствии с одной из 230 пространственных групп. Все 230 возможных пространственных групп, видов их симметрии и симметрии их дифрактограмм собраны в Международных кристаллографических таблицах (International Tables for Crystallography).

При кристаллизации многие вещества могут иметь более чем одного типа кристаллической решетки; это явление называется полиморфизмом. Полиморфизм представляет собой общее явление среди органических молекул, обуславливая различие их физико-химических свойств. Кристаллические полиморфные модификации имеют тот же химический состав, но различную внутреннюю структуру кристаллов и, как следствие, обладают различными физико-химическими свойствами. Различие кристаллической структуры полиморфных модификаций обусловлено различным расположением атомов в упаковке и/или различными конформациями молекул (см. общую фармакопейную [статью 2.3.4.0](#) Полиморфизм).

Еще одно крайнее кристаллическое состояние - это идеальное или истинное аморфное состояние, при котором отсутствует симметрия дальнего порядка. Для большинства органических систем сохраняется определенный ближний порядок, что, однако, не предполагает его продления намного дальше взаимодействия с ближайшим соседом (БС) или следующим ближайшим соседом (СБС), т.е. обычно на расстояние менее 2 - 2,5 нм в небольших органических молекулах.

Аморфное вещество характеризуется отсутствием отчетливых отражений на рентгеновских дифрактограммах порошка.

Кристаллическость реальных порошков может быть рассмотрена с использованием двух моделей кристаллическости. В однофазной модели все частицы имеют одинаковую кристаллическость, а в двухфазной модели каждая частица может быть кристаллической либо аморфной, и, таким образом, реальная кристаллическость порошка является средневзвешенным двух указанных крайних состояний. Такой порошок получают при физическом перемешивании чисто кристаллической и аморфной фаз. В действительности порошок может содержать частицы с различной степенью кристаллическости, также, как и частицы различных размеров и форм.

Степень неупорядоченности в кристаллическом твердом веществе может влиять на многие физико-химические свойства субстанций для фармацевтического применения. Большое значение

указанных свойств обосновывает важность проведения оценки степени неупорядоченности или кристалличности твердого вещества подходящим количественным методом.

МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧНОСТИ

Для определения кристалличности твердых веществ используют различные методы. Многие методы не позволяют самостоятельно осуществить обнаружение или количественное определение указанного свойства, что обосновывает целесообразность комбинирования нескольких методов, описанных ниже. Эти методы часто не дают точных результатов и пределы количественного определения обычно значительно выше, чем в случае химических примесей. Кроме того, должны быть сделаны определенные допущения в отношении зависимости между стандартными образцами, используемыми для калибрования обычно представляющими собой смеси кристаллических и аморфных частиц (двухфазная модель), и испытываемыми образцами, которые могут содержать небольшую часть вещества, ведущую себя в соответствии с однофазной моделью. В итоге, отсутствие вполне определенных стандартных образцов, состоящих на 100% из кристаллического вещества или на 100% из аморфного вещества, затрудняет валидацию таких методов. Как следует из объяснений, приведенных выше, очевидно, что в твердом порошке существуют и даже сосуществуют различные аморфные и некристаллические фазы. Указанные различные некристаллические формы твердого вещества могут по-разному проявляться в зависимости от методик, используемых для определения степени кристалличности.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Настоящий метод чаще всего используется для определения степени кристалличности, хотя он имеет некоторые ограничения, связанные с уширением пиков, аморфным гало и предпочтительной ориентацией, что затрудняет интерпретацию и количественное определение.

Использование только рентгеновской порошковой дифрактометрии часто является недостаточным для того, чтобы различить отличающиеся некристаллические фазы. Дифрактограмма рентгеновского излучения чисто аморфной и нанокристаллической фазы представляет собой широкое диффузное гало. Тщательный анализ дифрактограммы рентгеновского излучения показывает, что диффузное гало на дифрактограмме нанокристаллического материала проявляет некоторую корреляцию с дифрактограммой родительской кристаллической фазой, тогда как в случае чистой аморфной фазы такой корреляции не существует. Для установления истинной природы материала, определенной с помощью рентгеновского излучения как аморфная, может потребоваться дополнительная процедура.

Термический анализ. Термический анализ кристаллических материалов показывает переходы при плавлении, сопровождающиеся разложением или испарением растворителей. В случае истинных аморфных веществ термический анализ обнаруживает переход в стеклообразное состояние, в то время как для нанокристаллических веществ будет наблюдаться только плавление.

Микрокалориметрия. Микрокалориметрия представляет собой высокочувствительный метод, позволяющий проводить определение скорости и степени превращения химических реакций, изменения фаз или изменения структуры. Аморфные части вещества могут быть рекристаллизованы путем воздействия на образец высокой относительной влажности или атмосферы, содержащей пары органических веществ. Измерение теплоты рекристаллизации позволяет определить содержание аморфного вещества по величине энтальпии рекристаллизации. С помощью соотнесения данных микрокалориметра для испытываемого образца с данными, полученными для аморфного стандартного образца, становится возможным количественное определение аморфной части в испытываемом образце. Диапазон содержания аморфного вещества, охватываемый данным методом, зависит от испытываемого вещества; в благоприятных случаях могут быть достигнуты пределы обнаружения ниже 1%.

Калориметрия растворов. Кристалличность испытуемого твердого образца рассчитывают по разности энтальпии раствора твердого образца (ΔH_x^S) и энтальпии раствора выбранного стандартного образца того же вещества (ΔH_r^S), определенных в одинаковых условиях. Так как стандартный образец обычно выбирают в предположении его высокой кристалличности, энтальпия его раствора, как правило, алгебраически больше (более эндотермическая или менее экзотермическая), чем для испытуемого твердого образца в том же растворителе. Следовательно, определяемая кристалличность является отрицательной величиной, выраженной в единицах Международной системы кДж/моль или Дж/г (следует избегать использования единицы Дж/кг ввиду ее громоздкости и возможности потенциальной ошибки). Предпочтительный выбор отрицательной величины в отношении высоко кристаллического стандартного образца подтверждает тот факт, что большинство образцов имеет более низкую кристалличность, чем данный стандартный образец.

Спектроскопия в ближней инфракрасной области (БИК). Другим методом, используемым для измерения степени кристалличности, является спектроскопия БИК (2.1.2.34), подтвердившая применимость также в исследованиях полиморфизма. БИК-спектр образца содержит и физическую, и химическую информацию. Будучи не инвазивным, не деструктивным и приемлемым при комнатной температуре метод является ценным инструментом для оценки изменений в аморфном и кристаллическом состояниях.

Абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области и Рамановская спектрометрия. Другими методами, используемыми для измерения степени кристалличности, являются абсорбционная спектрофотометрия в инфракрасной области (2.1.2.23) и Рамановская спектрометрия, подтвердившие применимость также в исследованиях полиморфизма.

ЯМР веществ в твердом состоянии. Спектрометрия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) веществ в твердом состоянии может быть использована для получения информации о полиморфизме и родственных молекулярных конформациях. Однако интерпретация результатов требует соблюдения определенной осторожности, так как не всегда просто установить различие между образцами, которые включают смесь различных физических форм (двухфазная модель) и теми из них, которые включают кристаллы, имеющие неупорядоченность и замещенность, медленно проявляющиеся на шкале времени ЯМР. Подобно этому, образцы, содержащие дефекты, возникающие из-за различных молекулярных конформаций или немного отличающихся молекулярных упаковок (однофазная модель), могут давать дополнительные сигналы. Спектрометрия ЯМР веществ в твердом состоянии может быть достаточно чувствительна к указанным явлениям, даже если параметры кристаллической решетки едва подверглись воздействию и, поэтому, с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии изменения не наблюдаются или наблюдаются очень слабо. Очевидно, что кристалличность субстанций для фармацевтического применения может быть сложной, при этом кристаллические дефекты и аморфное вещество могут присутствовать одновременно.

Оптическая микроскопия. Метод обнаружения кристалличности частиц заключается в применении поляризационного микроскопа (2.1.9.13), при этом частицы проявляют двойное лучепреломление и зоны экстинкции при вращении предметного столика микроскопа.

2.3.9.0. Применение отдельных испытаний лекарственных форм

2030900001-2019

2.3.9.1. Рекомендации по проведению испытания на растворение

Данная общая фармакопейная статья не является обязательной; в ней приводится информация по проведению испытания на растворение, рекомендуемым средам растворения и выражению требований в спецификациях дозированных форм для приема внутрь по испытанию

на растворение (см. общую фармакопейную [статью 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм). Данная информация содержит общепринятые параметры касательно испытания на растворение.

При описании метода определения скорости растворения действующего(их) вещества(в) в твердой дозированной форме должны быть указаны следующие параметры:

- используемый прибор и, в случае прибора с проточной ячейкой, используемую ячейку;
- состав, объем и температуру среды растворения;
- скорость вращения или скорость потока среды растворения;
- время, способ и количество отбираемого испытуемого раствора или условия непрерывного наблюдения;
- метод анализа;
- критерии приемлемости.

Выбор используемого прибора зависит от физико-химических свойств дозированной формы. При необходимости использования большого объема среды растворения для соблюдения условий погружения или при необходимости смены рН предпочтительнее использовать прибор с проточной ячейкой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ

Использование прибора с вращающейся корзинкой или с лопастной мешалкой, и также прибора с поршневым цилиндром, обычно основано на принципе проведения испытания в условиях не насыщения, то есть в таких условиях, когда вещество уже находящееся в растворе не оказывает значимого влияния на скорость растворения вещества, оставшегося в лекарственном препарате. Эти условия обычно подразумевают использование количества среды растворения, как минимум в 3 - 10 раз больше необходимого для получения насыщенного раствора.

Обычно используют водную среду. Состав среды выбирают на основании физико-химических свойств действующего(их) вещества(в) и вспомогательного(ых) вещества(в) в условиях, в которых лекарственный препарат предположительно будет находиться после его приема. В частности это касается рН и ионной силы среды растворения.

Обычно используют среды растворения со значениями рН от 1 до 8. При соответствующем обосновании может использоваться среда растворения с более высоким значением рН. Для получения низких значений рН в кислой среде обычно используют 0,1 М хлороводородную кислоту. Рекомендованные среды растворения приведены далее в настоящем разделе.

Использование воды в качестве среды растворения может быть рекомендовано, только если доказано, что изменение рН не влияет на характеристики растворения.

В отдельных случаях, и при условии согласования с компетентным уполномоченным органом, среда растворения может содержать ферменты, поверхностно-активные вещества, другие неорганические и органические вещества. При испытании лекарственных препаратов, содержащих плохо растворимые в воде действующие вещества, может быть необходима модификация среды растворения. В таких случаях рекомендуется использовать низкую концентрацию поверхностно-активного вещества; рекомендуется избегать использования органических растворителей.

Газы, растворенные в среде растворения, могут влиять на результаты испытания. Это

справедливо, в частности, для прибора с проточной ячейкой, где дегазация среды необходима во избежание образования пузырьков газа в ячейке. Может быть использован следующий способ деаэрации: среду нагревают при аккуратном перемешивании до температуры около 41 °С, сразу фильтруют под вакуумом через фильтр с размером пор 0,45 мкм или меньше при интенсивном перемешивании и продолжают перемешивать под вакуумом еще около 5 мин. Также может быть использован иной валидированный метод удаления растворенных газов.

При использовании прибора с лопастной мешалкой или с вращающейся корзинкой объем среды растворения обычно составляет 500 - 1000 мл. Скорость вращения обычно выбирают в диапазоне от 50 об/мин до 100 об/мин; она не должна превышать 150 об/мин.

При использовании прибора с проточной ячейкой скорость потока среды растворения обычно находится в диапазоне от 4 мл/мин до 50 мл/мин.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ

Могут быть использованы следующие среды растворения.

Состав и приготовление сред указаны ниже.

Среды с хлороводородной кислотой

- 0,2 М хлороводородная кислота.

- 0,2 М раствор натрия хлорида. 11,69 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р и доводят до объема 1000,0 этим же растворителем.

Для приготовления сред со значениями рН, указанными в [таблице 2.3.9.1.-2](#), 250,0 мл 0,2 М раствора натрия хлорида смешивают с указанным объемом 0,2 М хлороводородной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Таблица 2.3.9.1.-1. - Примеры сред растворения

рН	Среда растворения
рН 1,0	HCl
рН 1,2	NaCl, HCl
рН 1,5	NaCl, HCl
рН 4,5	Фосфатный или ацетатный буферный раствор
рН 5,5 и рН 5,8	Фосфатный или ацетатный буферный раствор
рН 6,8	Фосфатный буферный раствор
рН 7,2 и рН 7,5	Фосфатный буферный раствор

Таблица 2.3.9.1.-2. - Среды с хлороводородной кислотой

рН	HCl (мл)
1,2	425,0

1,3	336,0
1,4	266,0
1,5	207,0
1,6	162,0
1,7	130,0
1,8	102,0
1,9	81,0
2,0	65,0
2,1	51,0
2,2	39,0

Среды с хлороводородной кислотой также могут быть приготовлены с использованием калия хлорида вместо натрия хлорида.

Ацетатные буферные растворы

- 2 М раствор уксусной кислоты. 120,0 г уксусной кислоты ледяной Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

- Ацетатный буферный раствор рН 4,5. 2,99 г натрия ацетата Р растворяют в воде Р, прибавляют 14,0 мл 2 М раствора уксусной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

- Ацетатный буферный раствор рН 5,5. 5,98 г натрия ацетата Р растворяют в воде Р, прибавляют 3,0 мл 2 М раствора уксусной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

- Ацетатный буферный раствор рН 5,8. 6,23 г натрия ацетата Р растворяют в воде Р, прибавляют 2,1 мл 2 М раствора уксусной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Фосфатные буферные растворы

Для приготовления буферных растворов со значениями рН, указанными в таблице 2.3.9.1.-3, 250,0 мл 0,2 М раствора натрия дигидрофосфата Р смешивают с указанным объемом 0,2 М раствора натрия гидроксида и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Таблица 2.3.9.1.-3. - Фосфатные буферные растворы

рН	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8
NaOH (мл)	18,0	28,0	40,5	58,0	82,0	112,0
рН	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8	8,0
NaOH (мл)	145,5	173,5	195,5	212,0	222,5	230,5

Иные фосфатные буферные растворы

- Фосфатный буферный раствор рН 4,5. 13,61 г калия дигидрофосфата Р растворяют в 750 мл

воды Р. При необходимости корректируют значение рН (2.1.2.3) 0,1 М раствором натрия гидроксида или 0,1 М хлороводородной кислотой и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

- Фосфатный буферный раствор рН 5,5 Р.
- Фосфатный буферный раствор рН 6,8 Р1.
- Буферный раствор рН 7,2 Р.
- 0,33 М фосфатный буферный раствор рН-7,5 Р.

Искусственный кишечный сок рН 6,8

Смешивают 77,0 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида, 250,0 мл раствора, содержащего 6,8 г калия дигидрофосфата Р, и 500 мл воды Р, прибавляют 10,0 г порошка панкреатина Р, перемешивают, при необходимости корректируют значение рН (2.1.2.3), и доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Искусственный желудочный сок

2,0 г натрия хлорида Р и 3,2 г порошка пепсина Р растворяют в воде Р, прибавляют 80 мл 1 М хлороводородной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл. При необходимости порошок пепсина может быть исключен.

Повышение рН

В случае проведения испытания с повышением рН может быть использована одна из следующих последовательностей:

Время (ч)	0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 6	6 - 7	7
рН	1,0							
рН	1,2	6,87						
рН	1,2	2,5	4,5		7,0		7,5	
рН	1,5	4,5			7,2			

Для достижения указанных изменений рН необходимо:

- или заменять один буферный раствор другим (полная замена);
- или каждый раз убирать только половину буферного раствора (способ неполной замены) и заменять его буферным раствором с более высоким значением рН: рН начального буферного раствора 1,2, а второго - 7,5;
- или в начальный буферный раствор с рН 1,5 прибавлять сухую смесь, состоящую из трис(гидроксиметил)аминометана Р и натрия ацетата безводного Р, сначала до получения значения рН 4,5, а затем - до получения значения рН 7,2, как указано ниже:
- хлороводородная кислота рН 1,5: 2 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р, прибавляют 31,6 мл 1 М хлороводородной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл;
- буферный раствор рН 4,5: смешивают 2,28 г трис(гидроксиметил)аминометана Р с 1,77 г натрия ацетата безводного Р; полученную смесь растворяют в описанном выше растворе

хлороводородной кислоты pH 1,5;

- буферный раствор pH 7,2: смешивают 2,28 г трис(гидроксиметил)аминометана Р с 1,77 г натрия ацетата безводного Р; полученную смесь растворяют в описанном выше буферном растворе pH 4,5.

Проточная ячейка может быть использована для непрерывной смены pH.

КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

Ввиду характера применяемого метода испытания, качество конструктивного исполнения является важным аспектом при квалификации оборудования для испытания на Растворение *in vitro*. Необходимо избегать любых нарушений, например, вибрации или нежелательного перемешивания из-за механических дефектов.

Квалификация оборудования для испытания на Растворение должна учитывать размеры и допуски используемого оборудования. Критические параметры испытания, такие как температура и объем среды растворения, скорость вращения или скорость потока жидкости, отбор проб, методики, должны периодически контролироваться.

Надлежащая работа оборудования может быть проверена путем испытания стандартного образца, чувствительного к гидродинамическим условиям. Такие испытания могут проводиться периодически или постоянно в целях сравнения получаемых результатов различных лабораторий.

Необходимо тщательно наблюдать и контролировать ход проведения испытания, что особенно важно при объяснении результатов выходящих за рамки спецификации.

При валидации автоматизированных систем, включающих отбор проб, анализ или приготовление среды растворения и проведение испытания, необходимо принимать во внимание точность, правильность, а также предотвращение загрязнений при различных разведениях, перемещениях, очистке и отборе проб или приготовлении растворителя.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИКАЦИЙ ИСПЫТАНИЯ НА РАСТВОРЕНИЕ ДЛЯ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Спецификацию испытания на Растворение определяют на основе количества (Q) действующего вещества, растворившегося за определенный промежуток времени, выраженное в процентах от его содержания, указанного на этикетке.

Твердые дозированные формы с обычным высвобождением

В большинстве случаев, при испытании в обоснованных и доказанных условиях, критерий приемлемости на уровне S_1 таков, что не менее 80% действующего вещества должно высвободиться в течение указанного периода времени, составляющего обычно 45 мин или менее. Это соответствует значению, равному 75%, так как для уровня S_1 индивидуальные значения каждой из 6 испытуемых единиц должны быть не менее $(Q + 5)\%$, т.е. не менее 80%.

Обычно для демонстрации полноты высвобождения действующего вещества достаточным является установка критерия в одной временной точке, хотя в некоторых случаях для доказательства соответствующего растворения может быть необходимым проводить испытание в дополнительный момент (моменты) времени.

Твердые дозированные формы с пролонгированным высвобождением

Обычно в спецификации на дозированные лекарственные формы с пролонгированным высвобождением указывают 3 или более контрольных точек. Первая контрольная точка

предназначена для непреднамеренно быстрого высвобождения действующего вещества ("сбрасывание дозы"). Поэтому она устанавливается через период времени, соответствующий обычно высвобождению от 20% до 30% действующего вещества. Вторая контрольная точка характеризует картину растворения и соответствует высвобождению примерно 50% действующего вещества. Конечная контрольная точка предназначена для подтверждения почти полного высвобождения, под которым обычно понимают высвобождение более 80% действующего вещества.

Твердые дозированные формы с отсроченным высвобождением

Дозированные формы с замедленным высвобождением способны высвобождать действующее вещество (вещества) порционно или полностью в соответствии с разработанным составом при растворении в различных средах растворения, например, в условиях увеличения значения pH. Поэтому спецификации должны быть обозначены для каждого случая.

Для дозированных форм с оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока, необходимы как минимум 2 контрольные точки при последовательном испытании и 2 различные спецификации при параллельном испытании. При последовательном испытании первая контрольная точка представляет собой верхний предел, и ее устанавливают через 1 ч или 2 ч испытания в кислой среде; а вторую контрольную точку - через установленное время испытания в подходящем буферном растворе (предпочтительно pH 6,8).

В большинстве случаев критерии приемлемости на уровне V_1 соответствует тому, что высвобождается не менее 80% действующего вещества. Это соответствует значению Q, равному 75%, так как в соответствии с таблицей 2.3.9.1.-4 на уровне V_1 индивидуальные значения для каждой из 6 испытываемых дозированных единиц должны быть не менее $(Q + 5)\%$, т.е. не менее 80%.

203100000-2022

2.3.10.0. Примеси элементов

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данная общая фармакопейная статья содержит основные принципы и подходы к оценке и контролю примесей элементов токсикологического значения, которые могут присутствовать в лекарственных средствах.

Поскольку примеси элементов не обладают терапевтическим действием, их содержание в лекарственных средствах должно подлежать контролю и не превышать допустимых пределов. Стратегия контроля для ограничения содержания примесей элементов в лекарственных средствах должна разрабатываться с использованием принципов управления рисками.

Процессы оценки данных о токсичности примесей элементов, возможных в лекарственных средствах, описаны в нормативном документе Союза "Требования к поведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля примесей" (часть V. Примеси элементов). В указанных требованиях приводятся значения допустимого суточного воздействия (ДСВ) элементов при различных путях введения, а также представлены подходы к определению концентраций примесей элементов в лекарственных препаратах и (или) их компонентах (активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах), которые гарантировали бы, что значения ДСВ для этих примесей не превышены.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная общая фармакопейная статья распространяется на субстанции для фармацевтического применения, полученные путем химического синтеза, и произведенные из

них лекарственные препараты. Кроме того, в область применения статьи входят лекарственные средства, содержащие очищенные белки и полипептиды (в том числе рекомбинантные и нерекомбинантные белки и полипептиды), их производные и продукты, являющиеся их компонентами (например, конъюгаты), а также лекарственные средства, содержащие синтетические полипептиды, полинуклеотиды и олигосахариды.

Требования данной статьи не распространяются на растительные лекарственные средства, радиофармацевтические лекарственные препараты, вакцины, продукты клеточного метаболизма, препараты ДНК, экстракты аллергенов, клетки, цельную кровь, клеточные компоненты крови или производные крови, включая плазму и производные плазмы, растворы для диализа, не предназначенные для введения в системный кровоток, и элементы, преднамеренно включенные в состав лекарственного средства для оказания терапевтического действия, а также лекарственные средства, полученные на основе генов (генная терапия), клеток (клеточная терапия) и тканей методами тканевой инженерии. К этой же группе относятся лекарственные средства для ветеринарного применения и лекарственные препараты, не подлежащие регистрации.

Область применения данной статьи не включает лекарственные средства, находящиеся на этапе клинических исследований в процессе разработки. При разработке процесса производства в промышленном масштабе изложенные выше принципы и подходы могут использоваться для оценки примесей элементов, которые могут присутствовать в новых лекарственных средствах.

ВОЗМОЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ ПРИМЕСЕЙ ЭЛЕМЕНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Примеси элементов в лекарственных средствах могут возникать из разных источников. Они могут представлять собой:

- остаточные примеси элементов, возникающие в результате преднамеренного использования содержащих их материалов в процессе производства субстанций для фармацевтического применения или других компонентов лекарственного препарата (например, катализаторы, реактивы);

- примеси элементов, не используемые преднамеренно в процессе производства, но присутствующие в субстанциях для фармацевтического применения, воде и других материалах, применяемых для получения лекарственного препарата;

- примеси элементов, занесенные в субстанции для фармацевтического применения и (или) лекарственный препарат в результате взаимодействия с производственным оборудованием;

- примеси элементов, занесенные в субстанции для фармацевтического применения и (или) лекарственный препарат в результате взаимодействия с материалами упаковки.

Загрязнение лекарственного средства примесями элементов может происходить как за счет отдельного источника, так и комбинации перечисленных источников. Определение общего загрязнения лекарственного средства примесями элементов должно быть основано на оценке рисков возможного загрязнения из каждого источника.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИМЕСЕЙ ЭЛЕМЕНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Классификация примесей элементов в лекарственных средствах основана на оценке рисков, которая связана с их токсичностью, характеризующейся значениями ДСВ, и вероятностью присутствия в лекарственных препаратах.

Вероятность присутствия элементов в лекарственном препарате зависит от нескольких факторов, в том числе:

- вероятности использования в технологических процессах;
- вероятности того, что элемент является примесью, изолированной совместно с другими примесями элементов в материалах, используемых в технологических процессах;
- распространенности элемента в природе и его экологического распределения.

В данной общей фармакопейной статье элементом с низкой распространенностью в природе и экологическим распределением считается элемент с зарегистрированной распространенностью не более 1 атома на 10^6 атомов кремния.

В зависимости от значения ДСВ и вероятности присутствия в лекарственных средствах примеси элементов относят к одному из следующих классов:

Класс 1 - элементы, являющиеся наиболее токсичными для человека, например, As, Cd, Hg и Pb. Такие элементы не используются совсем или же используются с большой осторожностью при производстве лекарственных препаратов. Их присутствие в лекарственных средствах обычно связано с часто применяемыми материалами (например, природными минеральными веществами, выступающими в качестве вспомогательных веществ). При оценке рисков проводят проверку на вероятность загрязнения для всех возможных источников примесей элементов и всех путей введения. По результатам оценки рисков определяют те компоненты, для которых может понадобиться дополнительный контроль в виде испытаний на элементы данного класса. Такие испытания не обязательны для всех компонентов и должны проводиться лишь в случае, если при оценке рисков они будут сочтены необходимой мерой контроля.

Класс 2 - элементы, токсичность которых для человека зависит от пути введения. Элементы данного класса подразделяют на классы 2A и 2B в зависимости от относительной вероятности их присутствия в лекарственном средстве.

Класс 2A - элементы, имеющие относительно высокую вероятность присутствия в лекарственном средстве, например, Co, Ni и V. Такие элементы требуют проведения оценки рисков для всех возможных источников примесей элементов и всех путей введения.

Класс 2B - элементы, имеющие низкую вероятность присутствия в лекарственном средстве ввиду низкой распространенности в природе и слабой способности к совместной изоляции с другими материалами, например, Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se и Tl. Такие элементы могут не включаться в оценку рисков, если только их не используют преднамеренно в производстве активных фармацевтических субстанций или других компонентов лекарственного препарата.

Класс 3 - элементы, обладающие относительно низкой токсичностью при пероральном пути введения, например, Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb и Sn. Они характеризуются высокими значениями ДСВ, как правило, превышающими 500 мкг/сут. Такие элементы могут не включаться в оценку рисков для перорального пути введения, если только их не используют преднамеренно в процессе производства активных фармацевтических субстанций или других компонентов лекарственного препарата. При парентеральном и ингаляционном путях введения вероятность их присутствия в лекарственном препарате следует оценивать во время проведения оценки рисков. Исключением является случай, когда значения ДСВ для определенного пути введения превышают 500 мкг/сут.

Другие элементы - элементы с неустановленными значениями ДСВ вследствие их низкой токсичности, например, Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W и Zn. Такие элементы в случае присутствия или включения в состав лекарственного препарата входят в область применения других нормативных актов, входящих в право Союза, относящихся к определенным элементам (например, Mn и Zn для пациентов с нарушением функции печени, Al - с нарушением функции почек) или аспектам качества лекарственного препарата (например, присутствие примеси W в терапевтических белках).

В таблице 2.3.10.0.-1 перечислены элементы различных классов, подлежащие учету при оценке рисков.

Таблица 2.3.10.0.-1. - Элементы, подлежащие учету при оценке рисков

Элемент	Класс	Преднамеренное использование (для всех путей введения)	Непреднамеренное использование		
			пероральный путь введения	парентеральный путь введения	ингаляционный путь введения
Cd	1	да	да	да	да
Pb	1	да	да	да	да
As	1	да	да	да	да
Hg	1	да	да	да	да
Co	2A	да	да	да	да
V	2A	да	да	да	да
Ni	2A	да	да	да	да
Tl	2B	да	нет	нет	нет
Au	2B	да	нет	нет	нет
Pd	2B	да	нет	нет	нет
Ir	2B	да	нет	нет	нет
Os	2B	да	нет	нет	нет
Rh	2B	да	нет	нет	нет
Ru	2B	да	нет	нет	нет
Se	2B	да	нет	нет	нет
Ag	2B	да	нет	нет	нет
Pt	2B	да	нет	нет	нет
Li	3	да	нет	да	да
Sb	3	да	нет	да	да
Ba	3	да	нет	нет	да
Mo	3	да	нет	нет	да
Cu	3	да	нет	да	да
Sn	3	да	нет	нет	да
Cr	3	да	нет	нет	да

Оценку безопасности примесей элементов, возможных в лекарственных препаратах, проводят для установления ДСВ каждого элемента. Полученные значения ДСВ предоставляют информацию о максимальном допустимом количестве элемента, которое может содержаться в максимальном количестве лекарственного препарата, принимаемом в сутки.

При оценке безопасности и установлении ДСВ примесей элементов рассматривают следующие факторы:

- вероятную степень окисления элемента в лекарственном препарате;
- воздействие на организм человека и данные о безопасности, если они содержат необходимую информацию;
- наиболее релевантное исследование на животных;
- путь введения лекарственного препарата;
- релевантное конечное значение(я) ДСВ.

Оценку безопасности и установление ДСВ примесей элементов осуществляют, в основном, для перорального, парентерального и ингаляционного путей введения лекарственного препарата. Для других путей введения в качестве исходного значения обычно используют ДСВ при пероральном пути введения и в последующем проводят оценку вероятности возникновения местных реакций и, по возможности, биодоступности элемента при предполагаемом пути введения путем применения поправочных коэффициентов. В качестве исходного значения также допускается использование ДСВ при парентеральном или ингаляционном путях введения, что требует соответствующего обоснования.

Значения ДСВ примесей элементов для различных путей введения, установленные на основании существующих данных о безопасности, приводятся в таблице 2.3.10.0.-2.

Таблица 2.3.10.0.-2. - Допустимое суточное воздействие (ДСВ) примесей элементов для лекарственных препаратов

Элемент	Класс	Допустимое суточное воздействие <*> (мкг/сут)		
		пероральный путь введения	парентеральный путь введения	ингаляционный путь введения
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1

Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1 200	90	20
Ba	3	1 400	700	300
Mo	3	3 000	1 500	10
Cu	3	3 000	300	30
Sn	3	6 000	600	60
Cr	3	11 000	1 100	3

Примечание. <*> Для удобства применения на практике значения ДСВ менее 10 имеют одну значащую цифру и округлены до ближайшего целого числа. Значения ДСВ более 10 округлены до одной или двух значащих цифр в установленном порядке.

КОНТРОЛЬ ПРИМЕСЕЙ ЭЛЕМЕНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Контроль примесей элементов является частью общей стратегии контроля лекарственных средств, которая обеспечивает, чтобы содержание примесей элементов в лекарственных препаратах не превышало значений ДСВ. В случае превышения порога контроля принимают дополнительные меры, которые могут включать следующие:

- модификацию этапов процесса производства, способствующую сокращению содержания примесей элементов посредством специфических или неспецифических мероприятий по очистке до значений, не превышающих порога контроля;

- выполнение внутрипроизводственных и предшествующих началу производства видов контроля, разработанных с целью ограничения содержания примесей элементов в лекарственном препарате (ниже порога контроля);

- установление пределов содержания примесей элементов в спецификациях вспомогательных веществ, синтетических промежуточных продуктов и др.;

- установление пределов содержания примесей элементов в спецификации активной фармацевтической субстанции;

- установление пределов содержания примесей элементов в спецификации лекарственного

препарата.

Если примеси элементов в лекарственных препаратах не превышают ДСВ, ужесточение пределов содержания примесей элементов, основанное на возможностях технологического процесса, может быть не обязательным для заявителя. Однако в некоторых случаях могут устанавливаться более низкие уровни содержания примесей элементов, если было показано, что их содержание, хотя и ниже порогов токсичности, оказывает влияние на качественные характеристики лекарственного препарата (например, если элемент ускоряет деградацию действующих веществ).

В отдельных случаях допускается более высокий уровень содержания примесей элементов относительно ДСВ. К таким случаям могут относиться следующие:

- интермиттирующий режим дозирования;
- краткосрочный прием лекарственного препарата (например, в течение 30 дней или менее);
- специфические показания к применению лекарственного препарата (например, заболевания, угрожающие жизни, и редкие заболевания).

УСТАНОВЛЕНИЕ ПРЕДЕЛЬНОЙ ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРИМЕСЕЙ ЭЛЕМЕНТОВ

Поскольку ДСВ отражает общее воздействие лекарственного препарата на организм человека, для оценки примесей элементов в лекарственном препарате или его компонентах значения ДСВ могут быть преобразованы в соответствующие им значения предельной допустимой концентрации (ПДК).

Величина ПДК выражает максимальную допустимую концентрацию элемента в микрограммах в расчете на грамм лекарственного препарата или его компонентов.

ПДК примесей элементов в лекарственных препаратах и их компонентах могут использоваться:

- в качестве инструмента оценки рисков при сравнении наблюдаемого и предполагаемого уровней содержания примеси элемента относительно ДСВ;
- при контроле со стороны поставщиков сырья на этапах, предшествующих производству лекарственного препарата, для обеспечения того, чтобы значение ДСВ не было превышено;
- для установления концентраций примесей элементов при разработке их внутрипроизводственного контроля;
- для включения сведений по контролю примесей элементов в документы, предназначенные для подачи в регуляторные органы.

Для расчета ПДК элемента используют несколько подходов, выбор любого из которых основан на информации о количестве лекарственного препарата, принимаемого в сутки.

Расчет ПДК элемента (С) в лекарственном препарате проводят по формуле:

$$C \text{ (мкг/г)} = \frac{\text{ДСВ (мкг/г)}}{a \text{ (г/сут)}}$$

где а - количество лекарственного препарата, принимаемое в сутки.

В зависимости от количества лекарственного препарата, принимаемого в сутки, возможны

следующие подходы:

- расчет ПДК элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, принимаемого в количестве не более 10 г в сутки;

- расчет ПДК элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, принимаемого в любом установленном количестве в сутки.

Последний подход предполагает расчет ПДК элемента как во всех по отдельности компонентах лекарственного препарата, так и выборочно в любом его компоненте. Выбор компонентов лекарственного препарата должен быть основан на сведениях о распределении примесей элементов в компонентах лекарственного препарата (например, более высокие концентрации в отдельных компонентах).

Для каждого элемента, потенциально присутствующего в компонентах лекарственного препарата, максимальная масса примеси элемента, предполагаемая в лекарственном препарате, может быть вычислена путем умножения массы каждого компонента на ПДК, установленную для каждого элемента, и сложения полученных результатов для всех компонентов. Значение максимальной массы не должно превышать значение ДСВ примеси элемента:

$$\text{ДСВ (мкг/сут)} \geq \sum_{k=1}^N C_k (\text{мкг/г}) \cdot m_k (\text{г/сут}),$$

где k - индекс для каждого из N компонентов в лекарственном препарате;

C_k - ПДК примеси элемента в компоненте k ;

m_k - масса компонента k в максимальном количестве лекарственного препарата, принимаемого в сутки.

Приведенное выражение позволяет вычислить значение ПДК для каждой примеси элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, которое обеспечит соответствие значению ДСВ.

Значения ПДК, необходимые для оценки содержания примесей элементов в отдельном компоненте лекарственного препарата с суточной дозой не более 10 г приводятся в таблице 2.3.10.0.-3.

Таблица 2.3.10.0.-3. - Предельная допустимая концентрация (ПДК) примесей элементов в отдельном компоненте лекарственного препарата

Элемент	Класс	Предельная допустимая концентрация (мкг/г)		
		пероральный путь введения	парентеральный путь введения	ингаляционный путь введения
Cd	1	0,5	0,2	0,3
Pb	1	0,5	0,5	0,5
As	1	1,5	1,5	0,2
Hg	1	3	0,3	0,1
Co	2A	5	0,5	0,3

V	2A	10	1	0,1
Ni	2A	20	2	0,5
Tl	2B	0,8	0,8	0,8
Au	2B	10	10	0,1
Pd	2B	10	1	0,1
Ir	2B	10	1	0,1
Os	2B	10	1	0,1
Rh	2B	10	1	0,1
Ru	2B	10	1	0,1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0,7
Pt	2B	10	1	0,1
Li	3	55	25	2,5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1 100	110	0,3

Концентрацию каждого элемента в лекарственном препарате можно также измерить в процессе анализа лекарственного препарата. При использовании максимального количества лекарственного препарата, принимаемого в сутки, рассчитывают максимальную допустимую концентрацию примеси элемента в лекарственном препарате.

МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ ЭЛЕМЕНТОВ

Определение примесей элементов следует проводить в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.4.23](#). Определение примесей элементов. При отсутствии другого обоснования испытания должны быть специфичными для каждой примеси элемента, подлежащей контролю на основе оценки рисков.

203110000-2022

2.3.11.0. Стандартные образцы

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данная общая фармакопейная статья распространяется на стандартные образцы, используемые при разработке и последующем контроле качества лекарственных средств.

Стандартные образцы утверждаются в установленном порядке, а их пригодность для последующего применения проверяется согласно предписанной программе. Необходимость использования стандартного образца указывается в общих и частных фармакопейных статьях или нормативных документах по качеству.

Если в фармакопейной статье предписано использование стандартного образца Фармакопеи Союза, то в спорных случаях только он принимается за арбитражный стандартный образец.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Биологический стандартный образец - стандартный образец, представляющий собой вещество (или смесь веществ), как правило, биологического происхождения, предназначенный для использования в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству.

Биологический стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза - биологический стандартный образец, применяемый в соответствии с указаниями общих и частных статей Фармакопеи Союза. Биологические стандартные образцы Фармакопеи Союза являются вторичными стандартными образцами, сертифицированными (аттестованными) в Международных единицах, или первичными стандартными образцами, которые могут использоваться для установления иных единиц, например, титра вируса или количества бактерий.

Вторичный стандартный образец - стандартный образец со значением свойства, установленным путем сравнения с первичным стандартным образцом.

Международный стандартный образец - первичный стандартный образец, определяющий Международную единицу активности или другие подходящие единицы, позволяющие выражать результаты биологического или иммунологического анализа единым способом во всем мире. Всемирная организация здравоохранения устанавливает единицы активности для первой партии международного стандартного образца на основе проведенных международных межлабораторных исследований. Активность в международных единицах для последующих партий стандартного образца при необходимости устанавливают путем сравнения с предыдущей серией стандартного образца.

Первичный стандартный образец - стандартный образец, обладающий необходимыми свойствами для предполагаемого использования, установленными без сравнения с существующими стандартными образцами. Данное определение не относится к международным стандартным образцам.

Растительный стандартный образец - стандартный образец, полученный из лекарственного растительного сырья, предназначенный для использования в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству.

Растительный стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза - растительный стандартный образец, применяемый в соответствии с указаниями общих и частных статей Фармакопеи Союза. При отсутствии других указаний растительный стандартный образец Фармакопеи Союза является первичным стандартным образцом для предполагаемого использования.

Стандартный ИК-спектр Фармакопеи Союза (ИК ФEAЭС) - графическое отображение зависимости пропускания ИК-излучения (%) от волнового числа (см^{-1}), записанное с использованием стандартного образца субстанции в условиях указанных в частной фармакопейной статье.

Стандартный образец - материал, достаточно однородный и стабильный в отношении определенных свойств для использования его при количественной или качественной оценке свойств в соответствии с предполагаемым назначением.

Стандартный образец предприятия - стандартный образец, утвержденный или допущенный руководителем предприятия к применению на данном предприятии в соответствии с требованиями документов по контролю качества лекарственного препарата или субстанции для фармацевтического применения

Стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза (СО ФЕАЭС) - стандартный образец, предназначенный для использования в соответствии с указаниями фармакопейных статей Фармакопеи Союза. В качестве стандартных образцов Фармакопеи Союза принимаются стандартные образцы фармакопей государств - членов Союза и основных фармакопей, с которыми гармонизирована Фармакопея Союза. Перечень СО ФЕАЭС приводится на сайте Евразийского экономического союза в разделе "Фармакопея Союза".

Химический стандартный образец - стандартный образец, представляющий собой, как правило, химическое вещество (или смесь химических веществ), предназначенный для использования в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству.

Химический стандартный образец Фармакопеи Евразийского экономического Союза - химический стандартный образец, применяемый в соответствии с указаниями общих и частных статей Фармакопеи Союза. Химические стандартные образцы Фармакопеи Союза, как правило, являются первичными стандартными образцами, за исключением стандартных образцов (преимущественно антибиотиков) с установленным значением, выраженным в Международных единицах, которые являются вторичными стандартными образцами, прослеживаемыми по отношению к международным стандартным образцам.

КЛАССИФИКАЦИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартные образцы могут быть классифицированы на основании ряда признаков (таблица 2.3.11.0.-1).

Таблица 2.3.11.0.-1. - Классификация стандартных образцов

№ п/п	Признак классификации	Вид стандартного образца
1	Программа установления значения	Первичный Вторичный
2	Природа вещества	Химический Биологический Растительный
3	Назначение	Идентификация Чистота Количественное определение Квалификация оборудования
4	Уровень признания	Международный Межгосударственный Фармакопейный Государственный Стандартный образец предприятия

Стандартные образцы могут быть разработаны на основе субстанций для фармацевтического применения, веществ, являющихся примесями к субстанции, смеси субстанции и примеси(ей). Для целей фармакопейного анализа к стандартным образцам

приравняются стандартные ИК-спектры Фармакопеи Союза. Кроме того, для разработки стандартного образца для биологического лекарственного препарата может использоваться промышленная серия биологического лекарственного препарата, репрезентативная серии лекарственного препарата, использованной в клинических исследованиях.

ПРОИЗВОДСТВО СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Производство стандартных образцов обуславливается их природой.

Все производственные операции осуществляют согласно требованиям соответствующих межгосударственных стандартов с целью обеспечения однородности, прослеживаемости и сохранности стандартного образца. Производственная документация должна содержать полную информацию относительно упаковки, маркировки и хранения.

УСТАНОВЛЕНИЕ СВОЙСТВ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

В данном разделе приводится информация, разъясняющая лишь некоторые особенности процедуры установления свойств стандартного образца.

1. ПЕРВИЧНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для установления свойств веществ или материалов при создании первичных стандартных образцов, их характеризуют с применением различных аналитических методик.

К стандартному образцу, используемому для контроля лекарственных средств, обычно применяют подходящие части программы испытаний, описанной ниже.

- Описание вещества (подтверждение структуры) путем определения соответствующих химических свойств, таких как структурная формула, молекулярная формула, относительная молекулярная масса или состав. При этом могут быть использованы различные методы, включая:

- спектрометрию ядерного магнитного резонанса;

- масс-спектрометрию;

- спектрофотометрию в инфракрасной области;

- элементный анализ.

- Определение чистоты:

- определение содержания родственных примесей подходящими методами разделения и детектирования, если применимо;

- определение содержания воды;

- определение содержания остаточных органических растворителей;

- определение потери в массе при высушивании, которое может в некоторых случаях заменить определение содержания воды и остаточных количеств органических растворителей;

- определение неорганических примесей (например, сульфатная зола, атомно-абсорбционная спектрометрия, спектрометрия индуктивно связанной плазмы, спектрометрия рентгеновской флуоресценции); полученные результаты определения обычно не используют при установлении значения свойства, за исключением значительного влияния на это значение;

- определение чистоты абсолютным методом (например, спектрометрия ядерного

магнитного резонанса (количественный анализ), дифференциальная сканирующая калориметрия или титрование; результаты этих определений используют для подтверждения результатов, полученных с использованием методов разделения; полученные результаты не используют при установлении значения свойства.

При установлении свойств первичных биологических стандартных образцов используют общепринятые методы определения их подлинности и специфической активности, а также, при необходимости, методы, использовавшиеся для характеристики активного (действующего) вещества при разработке лекарственного препарата. При этом подходящие серии биологического лекарственного препарата, предпочтительно из клинически оцененных, должны быть полностью охарактеризованы на предмет химического состава, чистоты, биологической активности, где это возможно, с полным определением последовательности аминокислот, и утверждены для использования как биологические стандартные образцы.

2. ВТОРИЧНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Вторичный стандартный образец должен обладать теми же значимыми для испытания свойствами, что и первичный стандартный образец, до которого он должен быть прослеживаем.

3. ХИМИЧЕСКИЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для установления свойств химического стандартного образца объем испытаний, подтверждающих его пригодность для использования по назначению, зависит от предполагаемого применения данного стандартного образца.

3.1. Химические стандартные образцы для идентификации. Как правило, выбранная для создания стандартного образца серия субстанции для фармацевтического применения должна выдерживать соответствующие требования частной фармакопейной статьи или спецификации производителя. Допускается проводить полное структурное описание только для первой серии первичного стандартного образца.

3.2. Химические стандартные образцы для испытания на родственные примеси. Стандартный образец соответствующей примеси, характеризуют по показателям подлинности и чистоты. В случае использования стандартного образца для определения содержания конкретной примеси, предпочтительно, чтобы содержание этой примеси в стандартном образце составляло не менее 95,0%; если это условие выполняется, то значение не указывают и принимают равным 100,0%; такое приближенное значение допустимо, так как оно не будет оказывать существенного влияния на определение примесей. Если указанное минимальное содержание не может быть достигнуто, то указывают установленное значение для стандартного образца.

Обычно используют стандартный образец в той же кислотной, основной или солевой форме, что и субстанция для фармацевтического применения, для контроля качества которой он используется. В противном случае, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и нормативном документе по качеству, используют соответствующий стехиометрический коэффициент пересчета.

Если примесь недоступна в достаточном для получения стандартного образца количестве, используют следующие подходы:

- приготовление стандартного образца, который содержит смесь основного(ых) компонента(ов) и примеси(ей);
- приготовление стандартного образца, содержащего смесь специфицированных примесей.

В случае если такая смесь используется и для определения содержания конкретной примеси, количественное содержание примеси в стандартном образце устанавливают при

помощи стандартных методов разделения, а полученное значение является установленным значением стандартного образца.

3.3. Химические стандартные образцы для количественного определения

3.3.1. Химические, физико-химические и физические методы количественного определения. Объем испытаний стандартного образца для количественного определения шире, чем в случае другого назначения.

Установленное значение, как правило, рассчитывают исходя из результатов, полученных при определении примесей (родственных примесей, неорганических примесей, воды и остаточных органических растворителей), используя принцип баланса масс. Также могут быть использованы и другие подходящие методы. По возможности, установленное значение подтверждают путем сравнения с результатами, полученными при использовании абсолютного метода.

При отсутствии других указаний установленное значение стандартного образца, поставляемого в упаковке, принимается без дополнительных пересчетов "как есть", и содержимое упаковки не требует высушивания перед использованием. Для стандартных образцов, используемых при количественном определении и полученных путем лиофилизации, указывают содержание чистого вещества в миллиграммах или в Международных единицах на упаковку.

3.3.2. Микробиологические методы количественного определения. Активность выражают в Международных единицах или в Фармакопейных единицах действия (в случае отсутствия международного стандартного образца). Заявленную активность и доверительные интервалы результатов межлабораторного испытания рассчитывают согласно общепринятым статистическим методикам.

3.3.3. Количественное определение компонентов в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на его основе.

Компоненты с известной терапевтической активностью или маркеры, используемые в качестве стандартных образцов, оценивают по показателям подлинности и чистоты; установленное значение указывают независимо от степени чистоты.

4. РАСТИТЕЛЬНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Для установления свойств растительного стандартного образца объем испытаний, подтверждающих его пригодность для использования по назначению, зависит от предполагаемого применения данного стандартного образца.

Как правило их характеризуют с применением различных методов и применяют подходящие части описанной ниже программы испытаний:

- описание (внешние признаки и методы микроскопических исследований);
- тонкослойная хроматография;
- газовая хроматография;
- жидкостная хроматография;
- количественное определение содержания воды;
- содержание остаточных органических растворителей;

- потеря в массе при высушивании;
- примеси;
- количественное определение компонентов (например, компонентов с известной терапевтической активностью, активных маркеров, аналитических маркеров).

Расчет проводят относительно подходящего образца чистого компонента или компонентов, имеющего установленное значение.

5. БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Биологический и химический стандартный образец, предназначенный для контроля качества биологических лекарственных средств, как правило, представляет собой вторичный стандартный образец, калиброванный по соответствующему международному стандартному образцу Всемирной организации здравоохранения, а в случае отсутствия международного стандартного образца, представляет собой первичный стандартный образец с установленным значением, выраженным в единицах действия Фармакопеи Союза или в других подходящих единицах.

МАРКИРОВКА СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

На этикетке первичной упаковки со стандартным образцом как минимум указывают наименование и адрес производителя, наименование стандартного образца, индекс, присвоенный производителем, номер серии (партии), количество стандартного образца в упаковке (по возможности), необходимую предупреждающую информацию о вреде для здоровья или о безопасности.

Также предоставляется документация (сертификат/паспорт и инструкция по применению (при наличии)) на стандартный образец, где указывают общее описание образца, назначение, указания по правильному использованию и соответствующим условиям хранения, установленное значение свойств с указанием неопределенности (при необходимости), дату истечения срока годности.

ХРАНЕНИЕ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартный образец должен храниться и транспортироваться в предписанных производителем условиях, гарантирующих его стабильность.

Используют подходящую транспортную тару (упаковку) для минимизации риска повреждения при транспортировке, а также для хранения стандартного образца при определенной температуре и соответствия действующим руководствам по транспортировке.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

Стандартный образец должен быть признан пользователем пригодным для применения по назначению. Стандартный образец Фармакопеи Союза должен использоваться в целях, описанных в соответствующих фармакопейных статьях, если иное не разрешено уполномоченным органом.

Если стандартный образец предполагается использовать для целей, отличных от тех, для которых его значение свойства было установлено, его пригодность в этом случае должна быть доказана и полностью описана в регистрационном досье.

Как правило, стандартный образец фасуется в количестве, необходимом для немедленного

использования после вскрытия упаковки. За применение стандартного образца в других условиях ответственность несет пользователь. Стандартный образец в невскрытой заводской упаковке пригоден для использования на протяжении срока, установленного производителем данного стандартного образца.

Вторичные стандартные образцы. Вторичные стандартные образцы, как правило, разрабатываются для сокращения использования первичных стандартных образцов и могут быть использованы в работе для рутинного контроля качества. Вторичный стандартный образец может быть использован только в тех же целях, что и первичный стандартный образец, по которому проводилось установление его свойств.

Стандартные ИК-спектры Фармакопеи Евразийского экономического Союза могут быть использованы для установления подлинности субстанций для фармацевтического применения в соответствии с указаниями частных фармакопейных статей.

ПРОГРАММА ПОВТОРНОГО КОНТРОЛЯ

Для подтверждения пригодности стандартных образцов для использования разрабатывают и применяют программу мониторинга стабильности стандартных образцов с учетом известных физико-химических свойств и данных по стабильности. Программа мониторинга призвана обнаруживать на ранней стадии любые признаки изменения показателей качества, влияющих на применение стандартных образцов с использованием соответствующих аналитических методик. Обычно выбирают методики из использованных в процессе создания стандартных образцов.

Период мониторинга (продление срока годности) может быть увеличен при наличии достаточного количества экспериментальных данных, обосновывающих эту возможность. Допустимые критерии отклонений должны быть заранее определены. В случае их превышения, необходимо повторно установить свойства серии стандартного образца или произвести замену серии.

203120000-2022

2.3.12.0. Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

В данной общей фармакопейной статье изложены основные методы статистической обработки результатов фармакопейных биологических испытаний лекарственных средств.

Для расчетов можно использовать электронные таблицы. При этом, за счет разницы в точности вычислений, полученные результаты могут незначительно отличаться от приведенных в статье. Возможно применение специального валидированного статистического, в том числе биометрического: программного обеспечения (CombiStats, PLA или аналогичные).

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

Используют следующие основные условные обозначения:

- a - свободный член линейной регрессии;
- b - угловой коэффициент линейной регрессии (тангенс угла наклона линии зависимости величины ответа тест-объекта от дозы или ее логарифма;

c	- число столбцов в таблице (раздел 4.2.3);
d, Δ	- разность некоторых величин; - число доз для каждого образца, исключая контроль (раздел 3.2.8); - число тест-объектов, продемонстрировавших наличие ответа на "Образец 2" (раздел 4.2.3);
e	- основание натурального логарифма;
f	- число степеней свободы;
h	- число образцов в испытании, включая стандартный образец (раздел 3.2.8);
k	- число образцов в испытании (включая стандартный образец), умноженное на количество доз в испытании;
n	- число ответов в группе;
p	- уровень значимости;
r	- число строк в таблице (раздел 4.2.3);
s^2 (σ^2)	- дисперсия;
s (σ)	- среднее квадратическое отклонение;
s_1, s_2 и s_3	- малая, средняя и большая доза стандартного образца \underline{S} ;
t	- критерий Стьюдента, t-критерий (таблица 2 Приложения);
u	- ответ тест-объекта в разделе 4.10;
u_1, u_2 и u_3	- малая, средняя и большая доза испытуемого образца \underline{U} ;
x, y	- ответ тест-объекта или логарифм дозы (раздел 3);
\bar{y}_S , и \bar{y}_U ,	- средний ответ на стандартный образец и испытуемый образец;
χ^2	- значение критерия хи-квадрат;
A, B, C и D	- число тест-объектов, продемонстрировавших наличие или отсутствие ответа (раздел 4.2.3);
A_U	- ожидаемая активность испытуемого образца;
A_1 и A_0	- коэффициенты для вычисления средней смертельной дозы (раздел 4.2.1);
B	- сумма ответов за 2 дня для каждого животного (раздел 3.1.1.4); - сумма ответов контрольной группы (раздел 3.2.8);
C	- статистика, применяемая для вычисления доверительного интервала;

	- сумма столбцов в методе случайных блоков (раздел 3.2.3) и латинском квадрате (разделы 3.2.4 и 3.2.5);
D	- доза испытуемого препарата (раздел 4.2.1);
D	- число тест-объектов, продемонстрировавших наличие эффекта при действии "Образца 2" (раздел 4.2.3);
D _I и D _{II}	- сумма ответов в первый и второй день двойного перекреста (раздел 3.2.6);
E	- сумма квадратов показателя Регрессия (раздел 3.2); - ожидаемое число наблюдений в ячейке (раздел 4.2.3);
F	- значение критерия Фишера (отношение большей дисперсии к меньшей, таблица 3 Приложения);
G	- комбинации условий (раздел 3.2.8);
H	- множитель для дисперсионного анализа (раздел 3.2.8);
I	- десятичный логарифм соотношения доз;
J _S , J _U , J _{U'}	- статистики для вычисления показателя Нелинейность при дисперсионном анализе (раздел 3.2.8);
K	- поправочный коэффициент для дисперсионного анализа;
L	- разность логарифмов верхней и нижней доверительной границы биологической активности;
L _S и L _U	- линейные контрасты стандартного образца и испытуемого образца; - линейные произведения стандартного образца и испытуемого образца (раздел 3.2.8);
M _U	- десятичный логарифм биологической активности испытуемого образца;
M _{U'}	- величина, на которую найденная биологическая активность испытуемого образца отличается от его ожидаемой биологической активности (в логарифмическом виде);
N	- общее число ответов в опыте;
O	- фактическое число наблюдений в ячейке (раздел 4.2.3);
P	- доверительная вероятность; - значение пробита (раздел 4.2.1); - статистика, вычисляемая по формуле Фишера (раздел 4.2.3);
Q	- контрольный критерий выявления грубых ошибок;
Q _S и Q _U	- квадратический контраст для стандартного образца и испытуемого образца в дисперсионном анализе;

R	- сумма блоков в методе случайных блоков, сумма строк в методе латинского квадрата (раздел 3.1.1.3); - отношение угловых коэффициентов (раздел 3.1.2);
R_U	- найденная биологическая активность испытуемого образца (10^{M_U});
\underline{S}	- стандартный образец;
S	- суммарный ответ на стандартный образец;
$S_1, S_2, \text{ и } S_3$	- суммарные ответы на малую, среднюю и большую дозу стандартного образца \underline{S} ;
\underline{U}	- испытуемый образец;
U	- суммарный ответ на испытуемый образец;
$U_1, U_2, \text{ и } U_3$	- суммарные ответы на малую, среднюю и большую дозу испытуемого образца \underline{U} ;
W	- весовой коэффициент для пробит-метода (раздел 4.2.1, таблица 4 Приложения); - весовой коэффициент для объединения независимых биологических испытаний (раздел 5);
V	- коэффициент дисперсии для вычисления доверительных границ (раздел 3.2.8);
ДИ (CI)	- доверительный интервал, диапазон вокруг среднего значения \bar{y} , в котором с определенным уровнем надежности или доверия, находится истинное значение μ .

1. РАНДОМИЗАЦИЯ

Порядок введения стандартного образца и испытуемого образца, различных воздействий на тест-объекты должно быть осуществлено случайным образом. Рекомендуется использовать "смешанные" группы, то есть тест-объекты, получающие одинаковую дозу одного и того же образца, должны быть равномерно распределены по клеткам, планшетам и т.д. Несмешанные группы допустимы только при наличии доказательств отсутствия статистически значимого влияния места и времени проведения испытания на его результаты.

Распределение тест-объектов по группам и исключение тест-объектов из групп при уравнивании их численности следует проводить методом случайных чисел. Для этого можно воспользоваться программным обеспечением, например функцией электронных таблиц СЛУЧМЕЖДУ (MS Excel, Calc и др.).

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БИОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Физические и химические показатели не всегда в полной мере характеризуют качество лекарственного средства. В подобных случаях необходимо определение показателей, выполняемых биологическими методами.

С помощью фармакопейных биологических испытаний определяют биологическую активность или токсичность лекарственных средств, а также нежелательные примеси.

Согласно [Правилам](#) проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 89, биологическая активность определяет особую способность или свойство лекарственного средства производить определенный биологический эффект.

При определении биологической активности в подавляющем большинстве случаев используют стандартный образец: вещество, посредством сравнения с которым осуществляют контроль качества исследуемого лекарственного средства ([раздел 3.2.1 - 3.2.6](#)). В данном случае стандартный образец должен быть аттестован по биологической активности.

Определение наличия пролонгированного (удлиненного) действия препаратов инсулина и его аналогов основано на том же принципе ([раздел 3.2.7](#)).

В некоторых случаях биологическую активность оценивают без применения стандартного образца, например, при косвенном определении эффективных доз ([раздел 4.1](#)).

2.1. Составление групп и выравнивание их численности

При составлении групп следует обеспечивать однородность тест-объектов (по полу, возрасту, массе тела, происхождению, условиям содержания и т.д.) внутри групп, а также оптимальное распределение тест-объектов по группам при помощи рандомизации ([раздел 1](#)). Кроме того, следует стремиться к тому, чтобы число тест-объектов во всех группах было одинаково. Это является условием применимости ряда процедур статистического анализа и всегда упрощает вычисление.

Если по какой-либо причине (ошибка в эксперименте, гибель животного, не связанная с испытанием) в некоторых из групп выпал один или несколько результатов, можно уравнивать численность групп одним из следующих способов:

а) из каждой большой группы исключить по одному результату;

б) к каждой меньшей группе прибавить один результат, равный среднему из оставшихся в этой группе результатов, но в дальнейших расчетах число степеней свободы, относящихся к данной группе, должно считаться на единицу меньшим.

Выбор способа выравнивания численности в группах зависит, главным образом, от числа групп, в которых образовались пробелы. Выравнивание следует проводить с применением рандомизации ([раздел 1](#)).

Эти процедуры можно применять и при различии в численности групп на две-три или большее число единиц, но это всегда менее желательно, так как снижает точность и надежность окончательных выводов по результатам испытания.

Использование специального программного обеспечения (CombiStats, PLA или аналогичные) позволяет не уравнивать численность групп.

2.2. Выявление грубых ошибок и первичная обработка полученных данных

Часто ответ тест-объекта, характеризующий биологическую активность лекарственного средства, выражают в количественной форме, например концентрация глюкозы в крови при определении биологической активности инсулина, время свертывания крови при действии гепарина и т.д. В таких случаях конечным результатом испытания чаще всего считают среднее

значение y , а точнее - его доверительный интервал (ДИ), если в частной фармакопейной статье не указано иное.

При проверке, не является ли значение ответа так называемой "грубой ошибкой", которую следует исключить из дальнейших расчетов, используют контрольный Q-критерий ($n \leq 10$). Значение, которое может рассматриваться как грубая ошибка, обозначают как x_1 , а n ответов упорядочивают по величине. Затем вычисляют

$$\text{для } n = 3 \dots 7 \quad Q = \left| \frac{x_1 - x_2}{x_1 - x_n} \right|,$$

$$\text{для } n = 8 \dots 10 \quad Q = \left| \frac{x_1 - x_2}{x_1 - x_{n-1}} \right|.$$

Найденное значение Q сопоставляют с табличным $Q(P; n)$. Величину x_1 можно считать грубой ошибкой, если наблюдаемое значение Q превышает табличное (таблица 1 Приложения).

Например, при определении биологической активности гонадотропина хорионического на крысах-самках, в одной из групп были получены следующие результаты (отношение массы матки в мг к массе тела в г): 1,769; 2,556; 2,977; 3,123; 3,331; 3,354; 3,447; 3,525; 3,995; 4,382. Значение 1,769 лежит несколько в стороне от остальных и должно быть проверено с помощью Q-критерия. Согласно вышеуказанной формуле при $n = 10$

$$Q = \left| \frac{x_1 - x_2}{x_1 - x_{n-1}} \right| = \left| \frac{1,769 - 2,556}{1,769 - 3,995} \right| = 0,354.$$

Полученное значение Q-критерия меньше критического, составляющего 0,48 ($P = 0,95$).

Следовательно, значение 1,769 не является грубой ошибкой.

При $10 < n < 1000$ по всем данным, кроме подозрительного значения вычисляют среднее арифметическое и среднее квадратическое отклонение. Подозрительное значение считают грубой ошибкой, если оно удалено от среднего более чем на $4s$.

В результате получают однородную выборку, для которой вычисляют средний ответ \bar{y} , дисперсию ответа s^2 , его среднее квадратическое отклонение и доверительный интервал.

В качестве примера первичной обработки полученных данных можно привести определение удлиненного (пролонгированного) действия инсулина и его аналогов (раздел 3.2.7). В контрольной временной точке (5,84 ч) концентрация глюкозы в крови животных группы, получившей стандартный образец, составила (в %) 92,25; 105,24; 98,34; 106,28; 102,99; 89,12; 95,94; 111,68; 98,71.

Расчет проводят по следующим формулам при $p = 0,05$.

$$\text{Средний ответ } \bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} = 100,0\%.$$

Дисперсия ответа

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{n-1} = 51,45$$

Среднее квадратическое отклонение $s = 7,17$.

Число степеней свободы $f = n - 1 = 8$.

Критическое значение критерия Стьюдента $t(0,05; 8) = 2,31$ (таблица 2 Приложения).

Полуширина доверительного интервала

$$\Delta\bar{y} = \frac{t(0,05;8) \cdot s}{\sqrt{n}} = 5,52\%$$

$$\bar{y} \pm \Delta\bar{y} = 100,0 \pm 5,5\% ; y_{\min} = 94,5\%; \\ y_{\max} = 105,5\%.$$

2.3. Сравнение выборок

Для множественного сравнения независимых групп используют дисперсионный анализ. Если групп всего две и распределение ответов является нормальным, их сравнение можно провести с помощью критерия Стьюдента.

2.3.1. Сравнение средних значений двух независимых выборок

Сравнение стандартного образца и испытуемого образца по среднему значению количественного показателя, применяемого для определения какого-либо показателя качества, например пролонгированного действия можно проводить при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок:

$$t_{\text{набл.}} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 f_1 + s_2^2 f_2}{f_1 + f_2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}, \text{ где } f = n_i - 1;$$

$$t_{\text{критич.}} = 1,958788 + 2,429953 / f + \\ + 2,189891 / f^2 + 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^9,$$

$$\text{при } f = n_1 + n_2 - 2 \text{ и } p = 0,05.$$

В качестве примера можно привести финальную стадию обработки данных, полученных при определении пролонгированного действия инсулина (раздел 3.2.7).

В контрольной временной точке концентрация глюкозы в крови животных группы, получившей испытуемый образец, составила (в %) 80,75; 64,06; 84,82; 70,88; 86,59; 61,30; 77,37; 67,91; 70,28.

Расчет по вышеуказанным формулам дает: $\bar{y}_1 = 73,77\%$; $s_1^2 = 81,60$; $s_1 = 9,03$; $f_1 = 8$, $f_{\text{общ.}} = 14$; $t_{\text{набл.}} = 6,83$; $t_{\text{критич.}}(0,05;16) = 2,12$. Из этого можно заключить, что вероятность, того, что

продолженное действие препарата имеет место, превышает 95%.

Если s_1^2 / s_2^2 превышает критическое значение критерия Фишера (таблица 3 Приложения), то для вычисления наблюдаемого значения критерия Стьюдента следует применять формулу:

$$t_{\text{набл.}} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{s_1^2 / n_1 + s_2^2 / n_2}}$$

$$\text{при } f = (n_1 + n_2 - 2) \left(0,5 + \frac{s_1^2 s_2^2}{s_1^4 + s_2^4} \right).$$

Вычисленное значение $t_{\text{набл.}}$ сравнивают с $t_{\text{критич.}}$, как указано выше (число степеней свободы f округляют до целого числа). Критическое значение критерия Стьюдента можно также найти в приложениях (таблица 2 Приложения).

При сравнении биологических активностей вероятность различия 95% в большинстве случаев считают приемлемой, в зависимости от требований, установленных в частной фармакопейной статье на конкретный препарат.

Если распределение ответов в группах не является нормальным, то для сравнения двух независимых выборок следует воспользоваться непараметрическим критерием Манна - Уитни.

Предварительную проверку нормальности можно проводить с помощью критерия Колмогорова - Смирнова, W-критерия Шапиро - Уилка или, что предпочтительнее, гистограмм с наложением кривой нормального распределения, или нормальных вероятностных графиков (по оси абсцисс - наблюдаемое значение, по оси ординат - ожидаемое нормальное значение). Чем ровнее точки ложатся на прямую, тем распределение ближе к нормальному.

2.3.2. Сравнение средних значений двух зависимых выборок

При сравнении двух образцов рекомендуется использовать ряд достаточно однородных (сопряженных) пар тест-объектов. Сопряженную пару могут составить, например, животные из одного помета, одинакового пола и близкой массы тела или, если это допускается методикой испытания, два повторных определения на одном тест-объекте с достаточным разрывом во времени, обеспечивающим восстановление исходного состояния после первого опыта.

В таких случаях применяют парный критерий Стьюдента для зависимых выборок.

Для этого при использовании n сопряженных пар $y_1, y_1', y_2, y_2', \dots, y_n, y_n'$ составляют ряд разностей $d_1 = y_1 - y_1', d_2 = y_2 - y_2', \dots, d_n = y_n - y_n'$ и вычисляют величину $t = \frac{|\bar{d}|}{s_{\bar{d}}} \sqrt{n}$, где

$$\bar{d} = \sum d / n ;$$

$$s_{\bar{d}} = \sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n - 1}} .$$

Полученную величину t сравнивают с табличным значением t (p, f) для принятого уровня

значимости p и числа степеней свободы $f = n - 1$.

Например, требуется выяснить, влияет ли предварительное введение гепатопротектора на действие гексенала.

Для этого 7 мышам внутрибрюшинно вводят раствор гексенала в дозе 100 мг/кг. Получены следующие величины продолжительности наркоза y_i (в минутах): 35; 83; 53; 60; 71; 62; 39. Среднее значение составило 57,6 мин.

Второй группе из 7 мышей за 15 мин до введения той же дозы гексенала вводили (также внутрибрюшинно) гепатопротектор в дозе 150 мг/кг.

При этом тест-объекты N 1, 2, ... 7 из группы 1 были сопряжены с тест-объектами N 3, 1, 5, 2, 6, 4, 7 из группы 2 (в каждой паре были мыши из одного помета с примерно одинаковой массой тела).

Длительность наркотического сна оказалась (в минутах): 75; 78; 114; 110; 93; 100; 87. Среднее значение составило 93,9 мин.

$\bar{d} = 254 / 7 = 36,3$, $s_{\bar{d}} = 27,27$, $t_{\text{набл.}} = 3,52$, при $t_{\text{критич.}}(p = 0,05, f = 6) = 2,45$ и $t_{\text{критич.}}(p = 0,01, f = 6) = 3,71$; $t_{\text{критич.}}(p = 0,001, f = 6) = 5,96$.

Таким образом, можно заключить, что влияние гепатопротектора на длительность наркотического сна имеет место с доверительной вероятностью 95%.

Если распределение ответов в группах не является нормальным, то для сравнения двух зависимых выборок следует воспользоваться непараметрическим критерием Вилкоксона.

Предварительную проверку нормальности проводят, как указано выше в [разделе 2.3.1](#).

3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМ ТИПОМ ОТВЕТА

Количественные данные (ответы) поддаются непосредственному измерению или счету и могут принимать любое значение в определенном диапазоне. Они могут быть либо непрерывными (например, полученными с помощью прибора), подсчитанными (например, бляшкообразующими единицами), либо дискретными (например, титрами разбавления конечной точки).

Главная особенность количественных данных заключается в возможности выполнять над ними любые математические преобразования: складывать, вычитать, перемножать, возводить в целочисленную степень, извлекать квадратный корень (для величин, принимающих только неотрицательные значения), логарифмировать (только положительные величины) и т.д.

3.1. Общие принципы расчетов

3.1.1. Модель параллельных прямых

Для определения биологической активности наиболее часто применяют модель параллельных прямых. Она основана на том, что в подавляющем большинстве случаев в интервале обычно применяемых доз ответ, когда он выражен количественно, связан линейно с логарифмом дозы. Эту связь отражает уравнение линейной регрессии:

$$y = a + bx,$$

где a - свободный член линейной регрессии;

b - угловой коэффициент линейной регрессии;

x - логарифм дозы (десятичный или натуральный).

Определение биологической активности проводят путем сравнения линий дозозависимости стандартного образца и испытуемого образца. Графически величину биологической активности испытуемого образца можно выразить через расстояние между линиями дозозависимости по оси x (рисунок 3.1.1.-1).

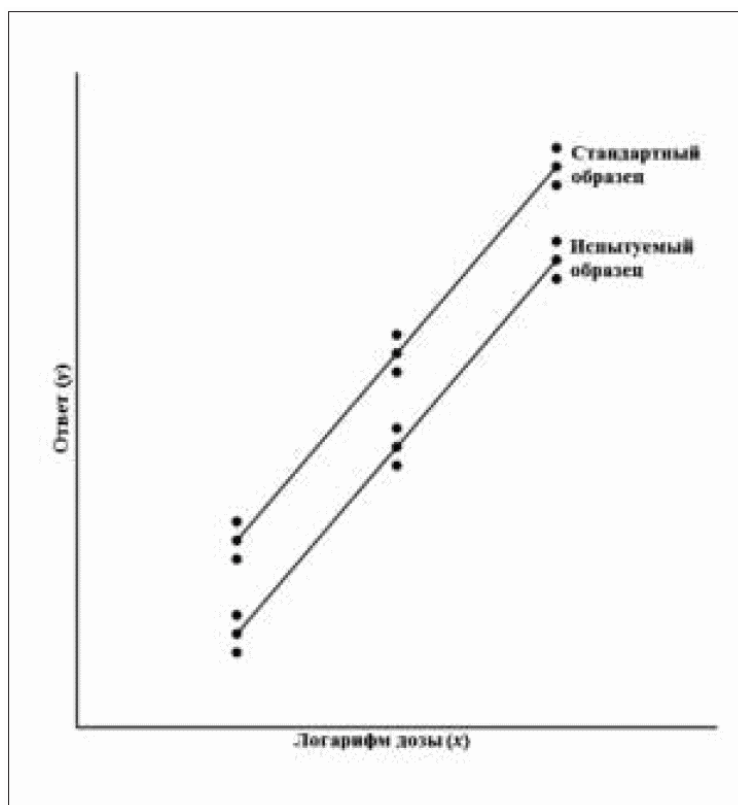


Рисунок 3.1.1.-1. - Модель параллельных прямых (по 3 дозы стандартного образца и испытуемого образца)

При проведении рутинных биологических испытаний обычно используют 2 или 3 дозы стандартного образца и испытуемого образца, так как однодозовая постановка не позволяет вычислить дисперсию результатов опыта, без которой невозможна ни проверка пригодности результатов, ни вычисление доверительных границ биологической активности испытуемого образца. Каждую дозу вводят отдельной группе тест-объектов. В случае использования изолированного органа, все дозы испытывают на одном тест-объекте. Получают одинаковое число ответов на каждую дозу стандартного образца и испытуемого образца (т.н. сбалансированная схема). При наличии специального биометрического программного обеспечения (CombiStats, PLA или аналогичные) можно использовать несбалансированную схему.

В рамках модели параллельных прямых существует несколько основных типов постановки.

3.1.1.1. Рандомизированная постановка

Наиболее общий случай, когда рассматривают целиком весь полученный массив данных (раздел 3.2.1 и 3.2.2).

3.1.1.2. Рандомизированные (случайные) блоки

Каждый полный набор исследуемых доз стандартного образца и испытуемого образца рассматривают как отдельный блок, который может быть исключен из общих расчетов в случае, если он статистически значимо отличается от остальных блоков, полученных в результате испытания (раздел 3.2.3).

3.1.1.3. Латинский квадрат

Число строк равно числу доз, использованных в испытании. В случае двухдозовой постановки используется квадрат 4 на 4, а в случае трехдозовой постановки - квадрат 6 на 6. При этом можно использовать один и тот же тест-объект, например изолированный орган. Дозы вводят в определенной последовательности. В качестве примера такой последовательности можно привести так называемый циклический сдвиг. При этом при использовании двух доз стандартного образца и испытуемого образца, порядок введения доз следующий: s_1, s_2, u_1, u_2 . Каждая последующая строка начинается с дозы, которой закончилась предыдущая, то есть порядок доз сдвигается вправо с началом каждой строки. В некоторых случаях это позволяет устранить возможное влияние одной дозы на другую (раздел 3.2.4 и 3.2.5).

3.1.1.4. Двойной перекрест

Если каждый тест-объект можно взять в опыт только один раз, исследователь вынужден иметь дело только с межгрупповой дисперсией результатов. Если же от каждого тест-объекта можно получить более одного ответа, то появляется внутригрупповая дисперсия. В том случае, если она меньше межгрупповой, то можно использовать двойной перекрест. Это позволяет снизить отрицательное влияние естественной вариабельности ответов и повысить точность и достоверность результатов. В качестве примера такого испытания можно привести определение биологической активности инсулина на кроликах или мышах, основанное на снижении концентрации глюкозы в крови. Введение инсулина проводят по особой схеме, таким образом, что каждая из 4 групп животных за 2 дня опыта получает как стандартный образец, так и испытуемый образец в разных дозах (раздел 3.2.6).

Таким образом, каждая группа получает две разных дозы разных образцов. Если группа в первый день получала стандартный образец, во второй день она получает испытуемый образец, если испытуемый образец, то стандартный образец, если малую дозу, то большую, если большую, то малую.

В связи с этим, графическое изображение двойного перекреста отличается от неперекрестных планов. Для каждого из двух дней строят прямую линию. По оси абсцисс откладывают разности логарифмов доз, а по оси ординат разности соответствующих им сумм ответов. Римские цифры означают день (таблица 3.1.1.4.-1, рисунок 3.1.1.4.-2).

Таблица 3.1.1.4.-1. - Формулы для построения графика двойного перекреста

	х	у
День I	lg дозы u_{1I} - lg дозы s_{2II}	$\frac{U_{1I} - S_{2II}}{0,5n}$
	lg дозы u_{2I} - lg дозы s_{1II}	$\frac{U_{2I} - S_{1II}}{0,5n}$
День II	lg дозы u_{1II} - lg дозы s_{2I}	$\frac{U_{1II} - S_{2I}}{0,5n}$

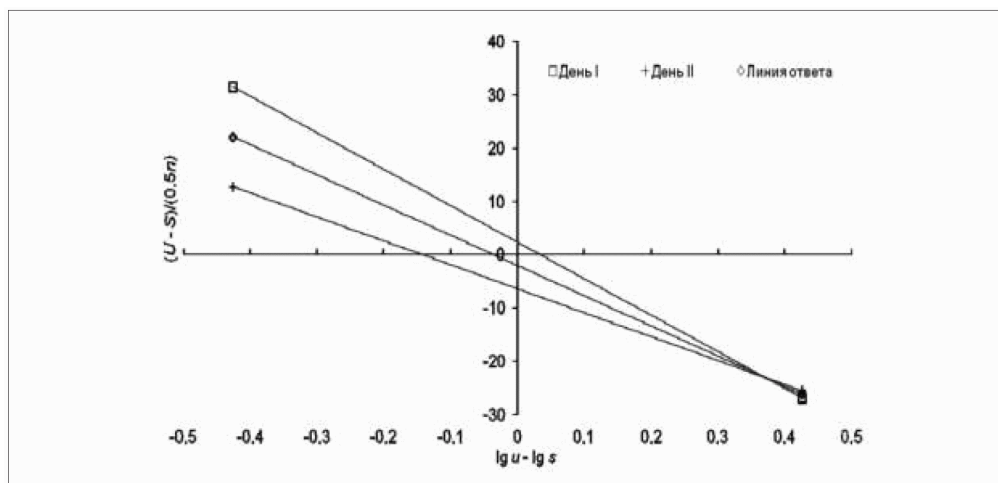


Рисунок 3.1.1.4.-2. - Модель двойной перекрестной постановки (частный случай модели параллельных линий)

После построения линий "День I" и "День II" проводят среднюю линию (т.н. линию ответа). Если она проходит через начало координат, то найденная активность испытуемого образца равна 100%. Отрезок между точкой пересечения линии ответа с осью абсцисс и началом координат представляет собой разность между логарифмами ожидаемой и найденной активности испытуемого образца. В случае, изображенном на рисунке 3.1.1.4.-2, биологическая активность испытуемого образца составляет 108,9% биологической активности стандартного образца.

3.1.2. Модель угловых коэффициентов

Данную модель применяют для определения биологической активности некоторых лекарственных средств с помощью микробиологических испытаний.

По оси абсцисс откладывают значения доз. Начало оси координат соответствует нулевой дозе, значения доз возрастают слева направо. По оси ординат откладывают полученные ответы. Две линии, исходящие из одной точки, соответствующей нулевой дозе, представляют собой зависимости "доза-эффект", рассчитанные для стандартного образца и испытуемого образца (рисунок 3.1.2.-3). В отличие от модели параллельных прямых, значения доз не логарифмируют. Биологическую активность испытуемого образца характеризует соотношение угловых

коэффициентов этих двух линий дозозависимости $R \frac{b_U}{b_S}$.

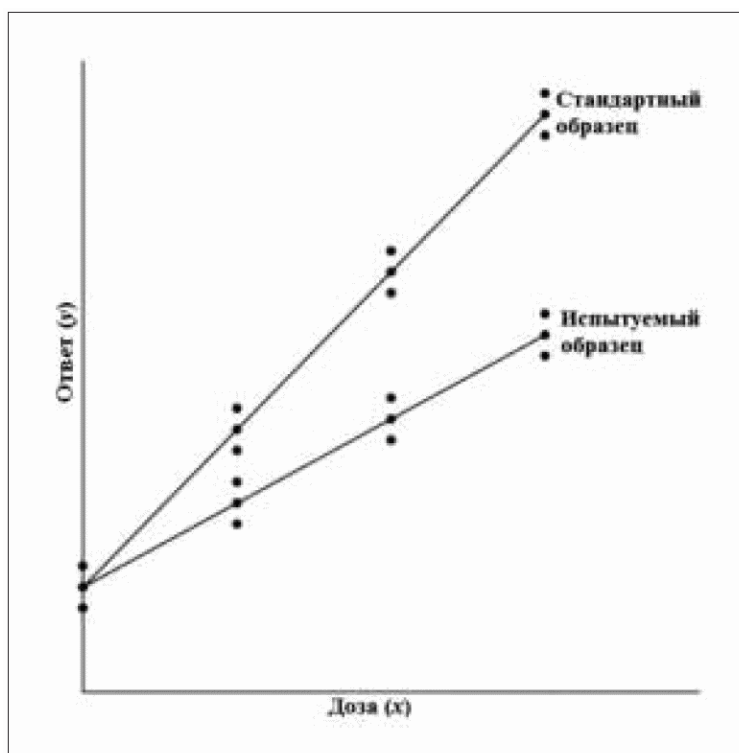


Рисунок 3.1.2.-3. - Модель угловых коэффициентов

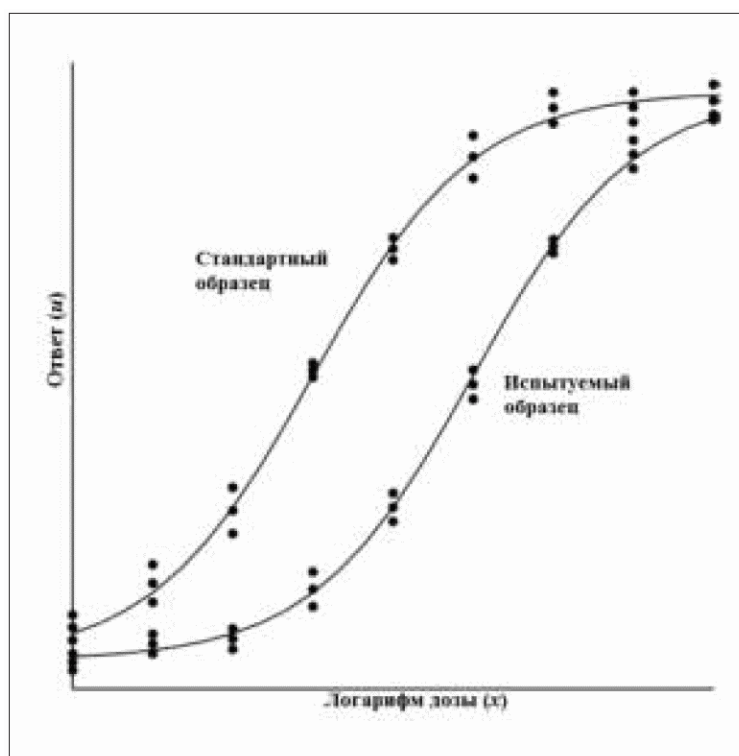


Рисунок 3.1.3.-4. - Четырехпараметрический метод анализа S-образных кривых

Как и в случае модели параллельных линий, важно, чтобы ожидаемая активность была близка к истинной активности, и чтобы были подготовлены эквипотентные разведения стандартного образца и испытуемого образца (если это возможно). Чем ближе значение ожидаемой биологической активности к найденной, тем ближе будут две линии. Если угловой коэффициент испытуемого образца больше, чем у стандартного образца, найденная активность

испытуемого образца выше ожидаемой, и наоборот.

Рекомендуемые параметры методики проведения биологического испытания:

- одинаковое число доз стандартного образца и испытуемого препарата с одинаковыми интервалами;
- возможное наличие дополнительной (контрольной) группы;
- одинаковое число тест-объектов в каждой группе.

Пример обработки полученных данных приведен в [разделе 3.2.8](#).

Модель угловых коэффициентов реализована в специальном биометрическом программном обеспечении (например, CombiStats или аналогичные).

3.1.3. Четырехпараметрический метод анализа S-образных кривых дозозависимости

Данный метод применяют для определения биологической активности иммунобиологических лекарственных средств.

Кривая дозозависимости как стандартного образца, так и испытуемого препарата, характеризуется четырьмя параметрами:

- верхнее плато (α);
- нижнее плато (δ);
- угловой коэффициент (β);
- расстояние между кривыми по оси x (γ).

Зависимость ответа u от натурального логарифма дозы x выражают следующей формулой:

$$u = \delta + \frac{\alpha - \delta}{1 + e^{-\beta(x-\gamma)}}.$$

Кривые стандартного образца и испытуемого образца можно сравнивать при одинаковом наклоне, а также одинаковом уровне верхнего и нижнего плато. Таким образом, кривые должны различаться только по параметру γ , который является показателем активности испытуемого образца. Равенство трех остальных параметров доказывают при валидации методики для рутинных испытаний. Повторная проверка равенства данных параметров необходима только при изменении условий испытания.

Четырехпараметрический метод реализован в специальном биометрическом программном обеспечении (например, CombiStats, PLA или аналогичные).

В случае отсутствия такого программного обеспечения, можно выбрать линейные участки кривых и сравнить их с помощью метода трехдозовой рандомизированной постановки ([раздел 3.2.2](#)).

3.1.4. Дисперсионный анализ результатов биологического испытания, вычисление биологической активности, ее доверительных границ и объединение результатов биологических испытаний

В процессе статистической обработки проводят специфическую модификацию дисперсионного анализа результатов каждого рутинного биологического испытания для того, чтобы проверить пригодность результатов опыта и вычислить его дисперсию. Определяют следующие компоненты или источники дисперсии (показатели):

Линейность (при использовании не менее трех доз стандартного образца и испытуемого образца). Для "лианеризации" дозозависимости, ответы тест-объектов (y) можно подвергать различным преобразованиям (логарифмировать, извлекать квадратный корень, возводить в квадрат и др.);

Непараллельность;

Дозозависимость;

Блоки или строки (при необходимости);

Столбцы (при необходимости);

Дни \times непараллельность (при необходимости);

Другие вспомогательные показатели.

Для всех типов постановок обязательным является незначимость показателя Непараллельность ($p = 0,05$) и значимость показателя Регрессия ($p = 0,01$), характеризующего дозозависимость.

Дисперсионный анализ отличается при использовании двойного перекреста и неперекрестных планов. В качестве дисперсии опыта используют внутригрупповую дисперсию. Ее применяют, как для проверки пригодности результатов испытания, так и для вычисления доверительных границ биологической активности испытуемого образца.

При этом параллельность линии первого дня и линии второго дня отражает не показатель Непараллельность, который вычисляют по межгрупповой дисперсии, а показатель Дни \times непараллельность, который вычисляют по внутригрупповой дисперсии. Он характеризует постоянство реакции разных групп тест-объектов на введение одной и той же дозы одного и того же образца.

Затем вычисляют биологическую активность испытуемого образца относительно стандартного образца (ее среднее значение и доверительные границы).

Объединение результатов двух и более биологических испытаний одного и того же образца проводят согласно [разделу 5](#) "Объединение результатов независимых определений биологической активности".

Ниже, в качестве примеров, приведены рекомендуемые алгоритмы вычисления биологической активности испытуемых образцов с помощью наиболее распространенных методов испытаний с количественным типом ответов ([раздел 3.2](#)). Возможно применение специального биометрического программного обеспечения (CombiStats, PLA или аналогичные).

3.2. Примеры статистической обработки результатов биологических испытаний с количественным типом ответов

В данном разделе приведены контрольные примеры вычисления биологической активности, классифицированные по наиболее распространенным типам постановок (модель параллельных прямых). В конце раздела дан пример проверки наличия пролонгированного (удлиненного) действия препаратов инсулина и его аналогов с использованием критерия

Стьюдента (раздел 3.2.7).

Для удобства использования, во всех примерах расчеты даны в полном объеме.

3.2.1. Рандомизированная постановка с использованием двух доз (на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

Если в качестве тест-объекта используют крыс-самок, то в качестве ответа животного принимают отношение массы матки в мг к массе тела в г. В случае использования самцов, ответ животного представляет собой отношение массы добавочных половых желез в мг к массе тела в г.

Для определения активности гонадотропина хорионического использовали 4 группы крыс-самок по 10 особей в каждой. Каждую из доз испытуемого образца и стандартного образца, вводили одной группе животных (соотношение доз 1:2).

В таблице 3.2.1.-2 даны ответы крыс-самок на введение двух доз стандартного образца и двух доз испытуемого образца.

Таблица 3.2.1.-2. - Относительная масса матки крыс (рандомизированная постановка с использованием двух доз на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
s_1	s_2	u_1	u_2
0,398	2,233	0,533	3,447
0,443	2,129	0,663	3,123
0,483	2,872	0,434	3,354
0,623	2,732	0,710	1,769
0,462	3,043	0,637	4,382
0,619	2,717	0,470	3,525
0,436	2,939	0,650	3,331
0,495	1,785	0,600	3,995
0,568	3,474	0,820	2,977
0,593	3,120	0,512	2,556

Для того чтобы проверить статистическую значимость источников вариации, пригодность результатов и вычислить дисперсию опыта, проводят дисперсионный анализ полученных данных. При этом рассчитывают значения дисперсий для 6 источников (таблица 4 Приложения).

Для этого на основании данных, представленных в таблице 3.2.1.-2 и 3.2.1.-3, а также поправочного коэффициента, вычисляют суммы квадратов источников дисперсии.

Таблица 3.2.1.-3. - Суммы ответов и контрасты (рандомизированная постановка с использованием двух доз на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

Стандартный	Испытуемый	Сумма
-------------	------------	-------

	образец \underline{S}	образец \underline{U}	
Малая доза	$S_1 = 5,12$	$U_1 = 6,03$	
Большая доза	$S_2 = 27,04$	$U_2 = 32,46$	
Сумма	$S = 32,16$	$U = 38,49$	$\sum y = 70,65$
Линейный контраст	$L_s = S_2 - S_1 = 21,92$	$L_U = U_2 - U_1 = 26,43$	$\sum L = 48,35$

Поправочный коэффициент

$$K = \frac{(\sum y)^2}{N} = \frac{70,65^2}{40} = 124,8;$$

$$\begin{aligned} \text{Препараты} &= \frac{S^2 + U^2}{2n} - K = \\ &= \frac{32,16^2 + 38,49^2}{20} - 124,8 = 0,99 \end{aligned};$$

$$\text{Регрессия} = \frac{(L_s + L_U)^2}{4n} = \frac{48,35^2}{40} = 58,44 = E;$$

$$\begin{aligned} \text{Непараллельность} &= \frac{L_s^2 + L_U^2}{2n} - E = \\ &= \frac{21,92^2 + 26,43^2}{20} - 58,44 = 0,51 \end{aligned};$$

$$\begin{aligned} \text{Постановки} &= \frac{S_1^2 + S_2^2 + U_1^2 + U_2^2}{n} - K = \\ &= \frac{5,12^2 + 27,04^2 + 6,03^2 + 32,46^2}{10} - 124,8 = 59,94 \end{aligned};$$

$$\text{Итог} = \sum (y^2) - K = 192,03 - 124,8 = 67,23;$$

$$\text{Отклонение} = \text{итог} - \text{постановки} = 67,23 - 59,94 = 7,29.$$

Значимость различий дисперсий проверяют с помощью критерия Фишера. Обязательным является выполнение требований для показателей Регрессия и Непараллельность. Эти требования заключаются в том, что для Регрессии наблюдаемое значение критерия Фишера должно быть больше критического ($p = 0,01$), а для Непараллельности - меньше критического ($p = 0,05$).

Для того чтобы найти $F_{\text{набл.}}$, средние квадраты показателей делят на средний квадрат показателя Отклонение. Полученные результаты сравнивают с табличными критическими значениями критерия Фишера (таблица 3 Приложения). Число степеней свободы $f_1 = 1$, а $af_2 = 36$.

Таблица 3.2.1.-4. - Сводная таблица дисперсионного анализа (рандомизированная постановка с использованием двух доз на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

Источник дисперсии (показатель)	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов	Средний квадрат $\left(\frac{\text{Сумма квадратов}}{f} \right)$	Наблюдаемое значение критерия Фишера $F_{\text{набл.}}$	Критическое значение критерия Фишера $F_{\text{критич.}}$
Препараты	1	0,99	0,99		
Регрессия	1	58,44	58,44	292,2	> 7,40 ($p = 0,01$)
Непараллельность	1	0,51	0,51	2,55	< 4,11 ($p = 0,05$)
Постановки	$k - 1 = 4 - 1 = 3 = f_n$	59,94	19,98		
Отклонение	$N - 1 - f_n - m = 39 - 3 = 36$	7,29	0,20		
Итого	$N - 1 - m = 39$	67,23			

$n = 10$ (число ответов в группе); $N = 40$ (общее число ответов в опыте); $m = 0$ (число утраченных и замененных значений).

Дисперсионный анализ показал пригодность результатов опыта: статистическую значимость дозозависимости (Регрессия) и параллельность двух линий регрессии (Непараллельность).

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

Соотношение доз равно 2, следовательно $I = \lg 2,0 = 0,3010$;

$t = 2,03$ при $f = 36$ и $p = 0,05$;

$$b = \frac{L_s + L_U}{I \times 2n} = \frac{48,35}{6,02} = 8,03;$$

$$\bar{y}_s = \frac{S}{2n} = \frac{32,16}{20} = 1,61;$$

$$\bar{y}_U = \frac{U}{2n} = 1,92;$$

$$M'_U = \frac{\bar{y}_U - \bar{y}_s}{b} = 0,039;$$

$$A_U = 1000 \text{ ЕД/фл.}$$

$$M_U = M'_U + \lg A_U = 3,039;$$

Биологическая активность

$$R_U = 10^{3,039} = 1093,96 \text{ МЕ/фл.}$$

$$C = E / (E - s^2t^2) = 58,44 / (58,44 - 0,20 \cdot 2,03^2) = 1,014.$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца вычисляются по формуле:

$$CM'_U \pm \sqrt{(C-1)(CM'^2_U + I^2)} = \\ = 1,014 \cdot 0,039 \pm \sqrt{0,014 \cdot (1,014 \cdot 0,039^2 + 0,3010^2)}$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца составляют 0,0036 и 0,0755. Нижняя и верхняя доверительная граница составляет $10^{\lg A_U + 0,0036}$ и $10^{\lg A_U + 0,0755}$, т.е. 1008,3 МЕ/фл. и 1189,9 МЕ/фл. соответственно.

3.2.2. Рандомизированная постановка с использованием трех доз (на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

Если в качестве тест-объекта используют крыс-самок, то в качестве ответа животного принимают отношение массы матки в мг к массе тела в г. В случае использования самцов, ответ животного представляет собой отношение массы добавочных половых желез в мг к массе тела в г.

Для определения активности гонадотропина хорионического использовали 6 групп крыс-самок по 10 особей в каждой. Каждую дозу испытуемого образца и стандартного образца, вводили одной группе животных (соотношение доз 1:2).

В таблице 3.2.2.-5 даны ответы крыс-самок на введение трех доз стандартного образца и трех доз испытуемого образца.

Таблица 3.2.2.-5. - Относительная масса матки крыс (рандомизированная постановка с использованием трех доз на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
S ₁	S ₂	S ₃	U ₁	U ₂	U ₃
0,398	1,583	2,233	0,533	1,655	3,447
0,443	0,780	2,129	0,663	0,935	3,123
0,483	2,380	2,872	0,434	1,973	3,354
0,623	0,984	2,732	0,71	2,199	1,769
0,462	1,265	3,043	0,637	0,886	4,382
0,619	1,568	2,717	0,47	1,097	3,525
0,436	1,167	2,939	0,65	2,447	3,331
0,495	1,743	1,785	0,600	1,941	3,995

0,568	1,375	3,474	0,820	1,151	2,977
0,593	1,375	3,120	0,512	2,804	2,556

Для того чтобы проверить статистическую значимость источников вариации, пригодность результатов и вычислить дисперсию опыта, проводят дисперсионный анализ полученных данных. При этом рассчитывают значения дисперсий для 8 источников (сводная [таблица 3.2.2.-7](#)).

Таблица 3.2.2.-6. - Суммы ответов и контрасты (рандомизированная постановка с использованием трех доз на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

	Стандартный образец \underline{S}	Испытуемый образец \underline{U}	Сумма
Малая доза	$S_1 = 5,12$	$U_1 = 6,03$	
Средняя доза	$S_2 = 14,22$	$U_2 = 17,09$	
Большая доза	$S_3 = 27,04$	$U_3 = 32,46$	
Сумма	$S = 46,38$	$U = 55,58$	$\sum y = 101,96$
Линейный контраст	$L_S = S_3 - S_1 = 21,92$	$L_U = U_3 - U_1 = 26,43$	$\sum L = 48,35$
Квадратический контраст	$Q_S = S_1 - 2S_2 + S_3 = 3,72$	$Q_U = U_1 - 2U_2 + U_3 = 4,31$	$\sum Q = 8,03$

Таблица 3.2.2.-7. - Сводная таблица дисперсионного анализа (рандомизированная постановка с использованием трех доз на примере биологической активности гонадотропина хорионического)

Источник дисперсии (показатель)	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов	Средний квадрат $\left(\frac{\text{Сумма квадратов}}{f} \right)$	Наблюдаемое значение критерия Фишера $F_{\text{набл.}}$	Критическое значение критерия Фишера $F_{\text{критич.}}$
Препараты	1	1,41	1,41		
Регрессия	1	58,44	58,44	243,5	> 7,13 (p = 0,01)
Непараллельность	1	0,51	0,51	2,13	< 4,02 (p = 0,05)
Квадратичность	1	0,54	0,54	2,25	< 4,02 (p = 0,05)
Разность квадратичностей	1	0,0002	0,0002	0,0008	< 4,02 (p = 0,05)
Постановки	$k - 1 = 6 - 1 = 5 = f_n$	60,9	12,18		

Отклонение	$N - 1 - f_n - m = 59 - 5 = 54$	13,14	0,24
Итого	$N - 1 - m = 59$	74,04	

$n = 10$ (число ответов в группе); $N = 60$ (общее число ответов в опыте); $m = 0$ (число утраченных и замененных значений).

Для этого на основании данных, представленных в [таблице 3.2.2.-5](#) и [3.2.2.-6](#), а также поправочного коэффициента, вычисляют суммы квадратов источников дисперсии.

Поправочный коэффициент

$$K = \frac{(\sum y)^2}{N} = \frac{101,96^2}{60} = 173,26;$$

$$\begin{aligned} \text{Препараты} &= \frac{S^2 + U^2}{3n} - K = \\ &= \frac{46,38^2 + 55,58^2}{30} - 173,26 = 1,41 \end{aligned};$$

$$\text{Регрессия} = \frac{(L_S + L_U)^2}{4n} = \frac{48,35^2}{40} = 58,44 = E;$$

$$\begin{aligned} \text{Непараллельность} &= \frac{L_S^2 + L_U^2}{2n} - E = \\ &= \frac{21,92^2 + 26,43^2}{20} - 58,44 = 0,51 \end{aligned};$$

$$\text{Квадратичность} = \frac{(Q_S + Q_U)^2}{12n} = \frac{8,03^2}{120} = 0,54;$$

$$\begin{aligned} \text{Разность квадратичностей} &= \frac{Q_S^2 + Q_U^2}{6n} - \\ \text{-квадратичность} &= \frac{32,41}{60} - 0,54 \approx 0,0002 \end{aligned};$$

$$\begin{aligned} \text{Поставновки} &= \frac{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + U_1^2 + U_2^2 + U_3^2}{n} - K = \\ &= \frac{5,12^2 + 14,22^2 + 27,04^2 + 6,03^2 + 17,09^2 + 32,46^2}{10} - \\ &\quad - 173,26 = 60,9 \end{aligned};$$

$$\text{Итого} = \sum (y^2) - K = 247,3 - 173,26 = 74,04;$$

$$\text{Отклонение} = \text{итог} - \text{постановки} = 74,04 - 60,9 = 13,14.$$

Значимость различий дисперсий проверяют с помощью критерия Фишера. Обязательным является выполнение требований для показателей Регрессия, Непараллельность, Квадратичность и Разность квадратичностей. Для Регрессии наблюдаемое значение критерия Фишера должно быть больше критического ($p = 0,01$), а для остальных показателей - меньше критического ($p = 0,05$).

Для того чтобы найти $F_{\text{набл.}}$ средние квадраты показателей делят на средний квадрат показателя Отклонение. Полученные результаты сравнивают с табличными критическими значениями критерия Фишера (таблица 3 Приложения). Число степеней свободы $f_1 = 1$, а $f_2 = 54$.

Дисперсионный анализ показал пригодность результатов опыта: статистическую значимость дозозависимости (Регрессия), параллельность и линейность двух линий регрессии (Непараллельность, Квадратичность и Разность квадратичностей).

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

Соотношение доз равно 2, следовательно $I = \lg 2,0 = 0,3010$;

$$t = 1,958788 + 2,429953 / f + 2,189891 / f^2 + 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^9 = 2,00$$

при $f = 54$ и $p = 0,05$;

$$b = \frac{L_s + L_u}{I \cdot 4n} = \frac{48,35}{12,04} = 4,02;$$

$$\bar{y}_s = \frac{S}{3n} = \frac{46,38}{18} = 1,55;$$

$$\bar{y}_u = \frac{U}{3n} = 1,85;$$

$$M'_u = \frac{\bar{y}_u - \bar{y}_s}{b} = 0,075;$$

Ожидаемая активность $A_u = 1000 \text{ ME/фл.}$

$$M_u = M'_u + \lg A_u = 3,075;$$

Биологическая активность

$$R_u = 10^{3,075} = 1188,50 \text{ ME/фл.};$$

$$C = E / (E - s^2 t^2) = 58,44 / (58,44 - 0,24 \cdot 2,00^2) = 1,017.$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца вычисляют по формуле:

$$CM'_U \pm \sqrt{(C-1)(CM'_U)^2 + 8/3 \cdot I^2} = 1,017 \cdot 0,075 \pm \pm \sqrt{0,017 \cdot (1,017 \cdot 0,075^2 + 8/3 \cdot 0,3010^2)}$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца составляют 0,0114 и 0,1411. Нижняя и верхняя доверительная граница составляет $10^{\lg A_U + 0,0114}$ и $10^{\lg A_U + 0,1411}$, т.е. 1026,6 МЕ/фл. и 1383,9 МЕ/фл. соответственно.

3.2.3. Метод случайных блоков с использованием двух доз (на примере биологической активности окситоцина на петушке)

При использовании петушка в качестве тест-объекта, ответом является величина падения артериального давления (мм.рт.ст.) при введении двух доз стандартного образца окситоцина и двух доз испытуемого образца.

Петушку вводили по две дозы стандартного образца и две дозы испытуемого образца окситоцина (соотношение доз 1:2). Порядок введения доз и ответы тест-объекта приведены в таблице 3.2.3.-8.

Таблица 3.2.3.-8. - Порядок введения доз и ответы петушка на введение стандартного образца и испытуемого образца окситоцина (метод случайных блоков с использованием двух доз)

	S_1	S_2	u_1	u_2	Блоки (R)
1.	12	20	14	20	66
2.	15	23	16	22	76
3.	15	20	14	23	72
4.	15	20	14	24	73

Для того чтобы проверить статистическую значимость источников вариации, пригодность результатов и вычислить дисперсию опыта, проводят дисперсионный анализ полученных данных. При этом рассчитывают значения дисперсий для 7 источников (сводная таблица 3.2.3.-10).

Для этого на основании данных, представленных в [таблицах 3.2.3.-8](#) и 3.2.3.-9, а также поправочного коэффициента, вычисляют суммы квадратов источников дисперсии.

Таблица 3.2.3.-9. - Суммы ответов и контрасты (метод случайных блоков с использованием двух доз)

	Стандартный образец \underline{S}	Испытуемый образец \underline{U}	Сумма
Малая доза	$S_1 = 57$	$U_1 = 58$	
Большая доза	$S_2 = 83$	$U_2 = 89$	
Сумма	$S = 140$	$U = 147$	$\sum y = 287$
Линейный контраст	$L_S = 26$	$L_U = 31$	$\sum L = 57$

Таблица 3.2.3.-10. - Сводная таблица дисперсионного анализа (метод случайных блоков с использованием двух доз)

Источник дисперсии (показатель)	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов	Средний квадрат $\left(\frac{\text{Сумма квадратов}}{f} \right)$	Наблюдаемое значение критерия Фишера $F_{\text{набл.}}$	Критическое значение критерия Фишера $F_{\text{критич.}}$
Препараты	1	3,065	3,065		
Регрессия	1	203,06	203,06	151,54	> 10,56 (p = 0,01)
Непараллельность	1	1,565	1,565	1,17	< 5,12 (p = 0,05)
Постановки	$k - 1 = 4 - 1 = 3 = f_n$	207,69	69,23		
Блоки	$n - 1 = 3 - f_6$	13,19	4,40	3,28	< 6,99 (p = 0,01)
Отклонение	$N - 1 - f_n - f_6 - m = 9$	12,06	1,34		
Итог	$N - 1 - m = 15$	232,94	15,53		

n = 4 (число ответов на дозу); N = 16 (общее число ответов в опыте); m = 0 (число утраченных и замененных значений).

Поправочный коэффициент

$$K = \frac{(\sum y)^2}{N} = \frac{287^2}{16} = 5148,06;$$

$$\begin{aligned} \text{Препараты} &= \frac{S^2 + U^2}{2n} - K = \\ &= \frac{140^2 + 147^2}{8} - 5148,06 = 3,065 \end{aligned};$$

$$\text{Регрессия} = \frac{(L_S + L_U)^2}{4n} = \frac{57^2}{16} = 203,06 = E;$$

$$\begin{aligned} \text{Непараллельность} &= \frac{L_S^2 + L_U^2}{2n} - E = \\ &= \frac{26^2 + 31^2}{8} - 203,06 = 1,565 \end{aligned};$$

$$\begin{aligned} \text{Постановки} &= \frac{S_1^2 + S_2^2 + U_1^2 + U_2^2}{n} - K = \\ &= \frac{57^2 + 83^2 + 58^2 + 89^2}{4} - 5148,06 = 207,69 \end{aligned};$$

$$\begin{aligned} \text{Блоки} &= \frac{R_1^2 + R_2^2 + R_3^2 + R_4^2}{4} - K = \\ &= \frac{66^2 + 76^2 + 72^2 + 73^2}{4} - 5148,06 = 13,19 \end{aligned};$$

$$\text{Итог} = \sum (y^2) - K = 5381 - 5148,06 = 232,94;$$

$$\begin{aligned} \text{Отклонение} &= \text{итог} - \text{постановки} - \text{блоки} = \\ &= 232,94 - 207,69 - 13,19 = 12,06. \end{aligned}$$

Значимость различий дисперсий проверяют с помощью критерия Фишера. Обязательным является выполнение требований для показателей Регрессия, Непараллельность и Блоки. Для Регрессии наблюдаемое значение критерия Фишера должно быть больше критического ($p = 0,01$), а для Непараллельности и Блоков - меньше критического ($p = 0,05$ и $p = 0,01$ соответственно). Для того чтобы найти $F_{\text{набл.}}$, средние квадраты показателей делят на средний квадрат показателя Отклонение. Полученные результаты сравнивают с табличными критическими значениями критерия Фишера (таблица 3 Приложения). Число степеней свободы $f_1 = 1$ или 3, а $f_2 = 9$.

Дисперсионный анализ показал пригодность результатов опыта: статистическую значимость дозозависимости (Регрессия), параллельность двух линий регрессии (Непараллельность) и отсутствие статистически значимых различий между блоками (Блоки).

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

Соотношение доз равно 2, следовательно $I = \lg 2,0 = 0,3010$;

$$\begin{aligned} t &= 1,958788 + 2,429953 / f + 2,189891 / f^2 + \\ &= 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^9 = 2,262, \end{aligned}$$

при $f = 9$ и $p = 0,05$;

$$b = \frac{L_S + L_U}{I \cdot 2n} = \frac{57}{2,408} = 23,67;$$

$$\bar{y}_S = \frac{S}{2n} = \frac{140}{8} = 17,50;$$

$$\bar{y}_U = \frac{U}{2n} = 18,38;$$

$$M'_U = \frac{\bar{y}_U - \bar{y}_S}{b} = 0,037;$$

Ожидаемая активность $A_U = 5$ МЕ/мл

$$M_U = M'_U + \lg A_U = 0,736;$$

Биологическая активность

$$R_U = 10^{0,736} = 5,45 \text{ МЕ/мл}$$

$$C = E / (E - s^2 t^2) = \\ = 203,06 / (203,06 - 1,34 \cdot 2,262^2) = 1,035.$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца вычисляются по формуле:

$$CM'_U \pm \sqrt{(C-1)(CM'_U)^2 + I^2} = 1,035 \cdot 0,037 \pm \\ \pm \sqrt{0,035 \cdot (1,035 \cdot 0,037^2 + 0,3010^2)}$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца составляют -0,0185 и 0,0950. Нижняя и верхняя доверительная граница составляет $10^{\lg A_U + (-0,0185)}$ и $10^{\lg A_U + 0,0950}$, т.е. 4,79 МЕ/мл и 6,22 МЕ/мл соответственно.

3.2.4. Двухдозовый латинский квадрат (на примере биологической активности окситоцина на изолированном органе)

При использовании в качестве тест-объекта изолированного рога матки крысы, помещенного в термостатируемую ванночку с питательным раствором. Ответами изолированного органа являются величины изотонических сокращений после введения в равных объемах двух концентраций стандартного образца и двух концентраций испытуемого образца окситоцина. Сокращения регистрируют в виде амплитуды перемещения писчика регистрирующего устройства или, в случае компьютеризированного прибора, автоматически регистрируют с помощью программного обеспечения. Порядок введения стандартного образца и испытуемого образца приведен в таблице 3.2.4.-11.

Таблица 3.2.4.-11. - Порядок введения доз стандартного образца и испытуемого образца окситоцина в ванночку (схема двухдозового латинского квадрата)

1.	S ₁	S ₂	U ₁	U ₂
2.	U ₂	S ₁	S ₂	U ₁
3.	U ₁	U ₂	S ₁	S ₂
4.	S ₂	U ₁	U ₂	S ₁

Для того чтобы проверить статистическую значимость источников вариации, пригодность результатов и вычислить дисперсию опыта, проводят дисперсионный анализ полученных данных. При этом рассчитывают значения дисперсий для 8 источников (сводная [таблица 3.2.4.-14](#)).

Для этого на основании данных, представленных в таблицах 3.2.4.-12 и [3.2.4.-13](#), а также поправочного коэффициента, вычисляют суммы квадратов источников дисперсии.

Таблица 3.2.4.-12. - Ответы изолированного органа (см) на введение стандартного образца и

испытуемого образца окситоцина (схема двухдозового латинского квадрата)

Строка	Столбцы				Сумма строк (R)	R ²
1.	6,50	12,45	9,75	12,5	R ₁ = 41,20	1697,44
2.	12,20	5,35	12,70	6,10	R ₂ = 36,35	1321,32
3.	6,40	12,30	5,25	12,85	R ₃ = 36,80	1354,24
4.	12,80	5,70	11,55	4,30	R ₄ = 34,35	1179,92
Сумма столбцов (C)	37,90	35,80	39,25	35,75		$\sum R^2 = 5552,925$
C ²	1436,41	1281,64	1540,56	1278,063	$\sum C^2 = 5536,675$	

Таблица 3.2.4.-13. - Суммы ответов и контрасты (схема двухдозового латинского квадрата)

	Стандартный образец S	Испытуемый образец U	Сумма
Малая доза	$S_1 = 21,40$	$U_1 = 27,95$	
Большая доза	$S_2 = 50,80$	$U_2 = 48,55$	
Сумма	$S = 72,20$	$U = 76,5$	$\sum y = 148,70$
Линейный контраст	$L_s = 29,40$	$L_u = 20,6$	$\sum L = 50,00$

Поправочный коэффициент

$$K = \frac{(\sum y)^2}{N} = \frac{148,7^2}{16} = 1381,98;$$

Таблица 3.2.4.-14. - Сводная таблица дисперсионного анализа (двухдозовый латинский квадрат)

Источник дисперсии (показатель)	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов	Средний квадрат $\left(\frac{\text{Сумма квадратов}}{f} \right)$	Наблюдаем ое значение критерия Фишера $F_{\text{набл.}}$	Критическое значение критерия Фишера $F_{\text{критич.}}$
Препараты	1	1,156	1,156		
Регрессия	1	156,25	156,25	186,75	> 13,75 ($p = 0,01$)
Непараллельность	1	4,84	4,84	5,78	< 5,99 ($p = 0,05$)
Постановки	$k - 1 = 4 - 1 = 3 = f_{\text{п.}}$	162,246	54,082		
Строки	$n - 1 = 3 = f_{\text{стр.}}$	6,25	2,083	2,49	< 9,78 ($p = 0,01$)
Столбцы	$n - 1 = 3 = f_{\text{ст.}}$	2,19	0,73	0,872	< 9,78 ($p = 0,01$)
Отклонение	$N - 1 - f_{\text{п.}} - f_{\text{стр.}} - f_{\text{ст.}} - m = 6$	5,02	0,837		
Итог	$N - 1 - m = 15$	175,705	11,71		

$n = 4$ (число ответов на дозу); $N = 16$ (общее число ответов в опыте); $m = 0$ (число утраченных и замененных значений).

$$\begin{aligned} \text{Препараты} &= \frac{S^2 + U^2}{2n} - K = \\ &= \frac{72,2^2 + 76,5^2}{8} - 1381,98 = 1,156 \end{aligned} ;$$

$$\text{Регрессия} = \frac{(L_S + L_U)^2}{4n} = \frac{50,00^2}{16} = 156,25 = E ;$$

$$\begin{aligned} \text{Непараллельность} &= \frac{L_S^2 + L_U^2}{2n} - E = \\ &= \frac{29,40^2 + 20,6^2}{8} - 156,25 = 4,84 \end{aligned} ;$$

$$\begin{aligned} \text{Постановки} &= \frac{S_1^2 + S_2^2 + U_1^2 + U_2^2}{n} - K = \\ &= \frac{21,4^2 + 50,8^2 + 27,95^2 + 48,55^2}{4} - 1381,98 = 162,246 \end{aligned} ;$$

$$\text{Строки} = \frac{R_1^2 + R_2^2 + R_3^2 + R_4^2}{4} - K = \frac{5552,925}{4} - 1381,98 = 6,25 ;$$

$$\text{Столбцы} = \frac{C_1^2 + C_2^2 + C_3^2 + C_4^2}{4} - K = \frac{5536,675}{4} - 1381,98 = 2,19 ;$$

$$\text{Итог} = \sum(y^2) - K = 1557,685 - 1381,98 = 175,705 ;$$

$$\begin{aligned} \text{Отклонение} &= \text{итог} - \text{постановки} - \text{строки} - \text{столбцы} = \\ &= 175,705 - 162,246 - 6,25 - 2,19 = 5,02. \end{aligned}$$

Значимость различий дисперсий проверяют с помощью критерия Фишера. Обязательным является выполнение требований для показателей Регрессия, Непараллельность, Строки и Столбцы. Для Регрессии наблюдаемое значение критерия Фишера должно быть больше критического ($p = 0,01$), а для показателей Непараллельность ($p = 0,05$), Строки ($p = 0,01$), Столбцы ($p = 0,01$) - меньше критического. Показатель Регрессия характеризует дозозависимость, Непараллельность - параллельность двух линий регрессии, а Строки и Столбцы - сбалансированность ответов изолированного органа на протяжении всего опыта.

Для того чтобы найти $F_{\text{набл.}}$ средние квадраты показателей делят на средний квадрат показателя Отклонение. Полученные результаты сравнивают с табличными критическими значениями критерия Фишера (таблица 3 Приложения). Число степеней свободы $f_1 = 1$ или 3, а $f_2 = 6$.

Дисперсионный анализ показал пригодность результатов опыта: статистическую значимость дозозависимости (Регрессия), параллельность двух линий регрессии (Непараллельность) и отсутствие статистически значимых различий между строками и столбцами (см. одноименные показатели).

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

Соотношение доз равно 2, следовательно $I = \lg 2,0 = 0,3010$;

$$t = 1,958788 + 2,429953 / f + 2,189891 / f^2 + 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^9 = 2,446$$

при $f = 6$ и $p = 0,05$;

$$b = \frac{L_S + L_U}{I \times 2n} = \frac{50,00}{0,3010 \cdot 8} = 20,764;$$

$$\bar{y}_S = \frac{S}{2n} = \frac{72,20}{8} = 9,0250;$$

$$\bar{y}_U = \frac{U}{2n} = 9,5625;$$

$$M'_U = \frac{\bar{y}_U - \bar{y}_S}{b} = 0,0259;$$

Ожидаемая активность $A_U = 5$ МЕ/мл

$$M_U = M'_U + \lg A_U = 0,725;$$

Биологическая активность $R_U = 10^{0,725} = 5,31$ МЕ/мл

$$C = E / (E - s^2 t^2) = 156,25 / (156,25 - 0,837 \cdot 2,446^2) = 1,033.$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца вычисляют по формуле:

$$CM'_U \pm \sqrt{(C-1)(CM'_U)^2 + I^2} = 1,033 \cdot 0,0259 \pm \sqrt{0,033 \cdot (1,033 \cdot 0,0259^2 + 0,3010^2)}$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца составляют - 0,0281 и 0,0816. Нижняя и верхняя доверительная граница составляет $10^{\lg A_U + (-0,0281)}$ и $10^{\lg A_U + 0,0816}$, т.е. 4,69 МЕ/мл и 6,03 МЕ/мл соответственно.

3.2.5. Трехдозовый латинский квадрат (на примере биологической активности антибиотиков методом диффузии в агар в чашках Петри)

Биологическую активность антибиотика определяли по зонам угнетения роста микроорганизмов. В каждую чашку Петри внесли по 3 раствора стандартного образца и 3 раствора испытуемого образца. Соотношение концентраций 1:1,5. В качестве ответа принимали диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов в мм. Последовательность внесения растворов в лунки или цилиндры приведена в таблице 3.2.5.-15.

Таблица 3.2.5.-15. - Порядок внесения растворов стандартного образца и испытуемого препарата антибиотика в чашки Петри (схема трехдозового латинского квадрата)

N чашки		Концентрации растворов				
1.	S_1	S_2	S_3	U_1	U_2	U_3
2.	U_3	S_1	S_2	S_3	U_1	U_2
3.	U_2	U_3	S_1	S_2	S_3	U_1
4.	U_1	U_2	U_3	S_1	S_2	S_3
5.	S_3	U_1	U_2	U_3	S_1	S_2
6.	S_2	S_3	U_1	U_2	U_3	S_1

Для того чтобы проверить статистическую значимость источников вариации, пригодность результатов и вычислить дисперсию опыта, проводят дисперсионный анализ полученных данных. При этом рассчитывают значения дисперсий для 10 источников (сводная [таблица 3.2.5.-18](#)).

Для этого на основании данных, представленных в таблицах 3.2.5.-16 и [3.2.5.-17](#), а также поправочного коэффициента, вычисляют суммы квадратов источников дисперсии.

Таблица 3.2.5.-16. - Диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов (трехдозовый латинский квадрат, определение биологической активности антибиотиков методом диффузии в агар в чашках Петри)

Строка	Столбцы						Сумма строк (R)	R ²
1.	16,4	17,6	18,2	16,2	17,2	18,4	R ₁ = 104,0	10816,00
2.	17,8	16,4	17,4	18,2	16,0	17,2	R ₂ = 103,0	10609,00
3.	17,0	18,4	16,6	17,2	18,8	15,4	R ₃ = 103,4	10691,56
4.	16,4	16,6	18,0	16,0	17,6	18,0	R ₄ = 102,6	10526,76
5.	18,2	16,0	17,4	18,6	16,2	17,4	R ₅ = 103,8	10774,44
6.	17,4	18,4	16,2	17,4	18,0	16,0	R ₆ = 103,4	10691,56
Сумма столбцов (C)	103,2	103,4	103,8	103,6	103,8	102,4		$\sum R^2 = 64109,32$
C ²	10650,24	10691,56	10774,44	10732,96	10774,44	10485,76	$\sum C^2 = 64109,40$	

Таблица 3.2.5.-17. - Суммы ответов и контрасты (трехдозовый латинский квадрат, определение биологической активности антибиотиков методом диффузии в агар в чашках Петри)

	Стандартный образец \underline{S}	Испытуемый образец \underline{U}	Сумма
Малая доза	$S_1 = 97,6$	$U_1 = 96,2$	
Средняя доза	$S_2 = 104,6$	$U_2 = 102,8$	
Большая доза	$S_3 = 109,8$	$U_3 = 109,2$	
Сумма	$S = 312,0$	$U = 308,2$	$\sum y = S + U = 620,2$
Линейный контраст	$L_S = 12,2$	$L_U = 13,0$	$L_S + L_U = 25,2$
Квадратический контраст	$Q_S = - 1,8$	$Q_U = - 0,2$	$Q_S + Q_U = - 2,0$

Таблица 3.2.5.-18. - Сводная таблица дисперсионного анализа (трехдозовый латинский квадрат, определение биологической активности антибиотиков методом диффузии в агар в чашках Петри)

Источник дисперсии (показатель)	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов	Средний квадрат $\left(\frac{\text{Сумма квадратов}}{f} \right)$	Наблюдаем ое значение критерия Фишера $F_{\text{набл.}}$	Критическое значение критерия Фишера $F_{\text{критич.}}$
Препараты	1	0,401	0,401	4,307	
Регрессия	1	26,46	26,46	284,18	> 8,1 (p = 0,01)
Непараллельность	1	0,027	0,027	0,290	< 4,35 (p = 0,05)
Квадратичность	1	0,055	0,055	0,591	< 4,35 (p = 0,05)
Разность квадратичностей	1	0,0361	0,0361	0,3877	< 4,35 (p = 0,05)
Постановки	$k - 1 = 6 - 1 = 5 = f_{\text{п.}}$	26,9789	5,39578		
Строки	$n - 1 = 5 = f_{\text{стр.}}$	0,2189	0,04378	0,4702	< 4,1 (p = 0,01)
Столбцы	$n - 1 = 5 = f_{\text{ст.}}$	0,2322	0,04644	0,4988	< 4,1 (p = 0,01)
Отклонение	$N - 1 - f_{\text{п.}} - f_{\text{стр.}} - f_{\text{ст.}} - m = 20$	1,8622	$0,09311 = s^2$		
Итог	$N - 1 - m = 35$	29,2922	0,83692		

$n = 6$ (число ответов на дозу); $N = 36$ (общее число ответов в опыте); $m = 0$ (число утраченных и замененных значений).

Поправочный коэффициент

$$K = \frac{(\sum y)^2}{N} = \frac{620,2^2}{36} = 10684,6678;$$

$$\begin{aligned} \text{Препараты} &= \frac{S^2 + U^2}{3n} - K = \\ &= \frac{312,0^2 + 308,2^2}{18} - 10684,6678 = 0,401 \end{aligned};$$

$$\text{Регрессия} = \frac{(L_S + L_U)^2}{4n} = \frac{25,2^2}{24} = 26,46 = E;$$

$$\begin{aligned} \text{Непараллельность} &= \frac{L_S^2 + L_U^2}{2n} - E = \\ &= \frac{12,2^2 + 13,0^2}{12} - 26,46 = 0,027 \end{aligned};$$

$$\text{Квадратичность} = \frac{(Q_S + Q_U)^2}{6n \cdot 2} = \frac{(-1,8 - 0,2)^2}{36 \cdot 2} = 0,055 = Q;$$

$$\text{Разность квадратичностей} = \frac{Q_S^2 + Q_U^2}{6n} - Q = \frac{1,8^2 + 0,2^2}{36} - 0,055 = 0,0361;$$

$$\begin{aligned} \text{Постановки} &= \frac{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + U_1^2 + U_2^2 + U_3^2}{n} - K = \\ &= \frac{97,6^2 + 104,6^2 + 109,8^2 + 96,2^2 + 102,8^2 + 109,2^2}{6} - \\ &- 10684,6678 = 26,9789 \end{aligned}$$

$$\text{Строки} = \frac{\sum R^2}{n} - K = \frac{64109,32}{6} - 10684,6678 = 0,2189;$$

$$\text{Столбцы} = \frac{\sum C^2}{n} - K = \frac{64109,40}{6} - 10684,6678 = 0,2322 ;$$

$$\text{Итог} = \sum (y^2) - K = 10713,9600 - 10684,6678 = 29,2922 ;$$

$$\begin{aligned} \text{Отклонение} &= \text{итог} - \text{постановки} - \text{строки} - \text{столбцы} = \\ &= 29,2922 - 26,9789 - 0,2189 - 0,2322 = 1,8622. \end{aligned}$$

Значимость различий дисперсий проверяют с помощью критерия Фишера. Обязательным является выполнение требований для показателей Регрессия, Непараллельность, Квадратичность, Разность квадратичностей, Строки и Столбцы. Для Регрессии наблюдаемое значение критерия Фишера должно быть больше критического ($p = 0,01$), а для показателей Непараллельность ($p = 0,05$), Строки ($p = 0,01$) и Столбцы ($p = 0,01$) - меньше критического. Показатель Регрессия характеризует дозозависимость, Непараллельность - параллельность двух линий регрессии, Квадратичность и Разность квадратичностей - линейность дозозависимости, а Строки и Столбцы - сбалансированность ответов на протяжении всего опыта.

Для того чтобы найти $F_{\text{набл.}}$ средние квадраты показателей делят на средний квадрат показателя Отклонение. Полученные результаты сравнивают с табличными критическими значениями критерия Фишера (таблица 3 Приложения). Число степеней свободы $f_1 = 1$ или 5, а $f_2 = 20$.

Дисперсионный анализ показал пригодность результатов опыта: статистическую значимость дозозависимости (Регрессия), параллельность двух линий регрессии (Непараллельность), линейность дозозависимости (Квадратичность и Разность квадратичностей) и отсутствие статистически значимых различий между строками и столбцами (см. одноименные показатели).

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

Соотношение концентраций равно 1,5, следовательно $I = \lg 1,5 = 0,1761$;

$$\begin{aligned} t &= 2,5638 + 5,49059 / f + 2,72654 / f^2 + \\ &+ 31,2446 / f^3 + 21,6745 / f^{10} = 2,849 \end{aligned}$$

при $f = 20$ и $p = 0,01$;

$$b = \frac{L_s + L_u}{(3-1)I \cdot 2n} = \frac{25,2}{2 \cdot 0,1761 \cdot 12} = 5,9625 ;$$

$$\bar{y}_s = \frac{S}{3n} = \frac{312,0}{18} = 17,333 ;$$

$$\bar{y}_u = \frac{U}{3n} = 17,122 ;$$

$$M'_u = \frac{\bar{y}_u - \bar{y}_s}{b} = -0,03540 ;$$

Ожидаемая активность $A_u = 1000 \text{ ME/мг}$;

$$M_U = M'_U + \lg A_U = 2,9646;$$

Биологическая активность

$$R_U = 10^{M_U} = 10^{2,9646} = 921,722 \text{ МЕ/мг};$$

$$C = E / (E - s^2 t^2) = \\ = 26,46 / (26,46 - 0,09311 \cdot 2,849^2) = 1,0294.$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца вычисляются по формуле:

$$CM'_U \pm \sqrt{(C-1)(CM'_U)^2 + I^2} = 1,0294 \cdot (-0,03540) \pm \\ \pm \sqrt{0,0294 \cdot \left(1,0294 \cdot 0,03540^2 + \frac{8}{3} \cdot 0,1761^2 \right)}$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца составляют $-0,08610$ и $0,01325$. Нижняя и верхняя доверительная граница составляет $10^{\lg A_U + (-0,08610)}$ и $10^{\lg A_U + 0,01325}$, т.е. 820,09 МЕ/мг и 1030,97 МЕ/мг соответственно.

3.2.6. Двойной перекрест

(на примере биологической активности инсулина методом А и В)

Таблица 3.2.6.-19. - Схема двойного перекреста

	ГРУППА 1	ГРУППА 2	ГРУППА 3	ГРУППА 4
I ПОСТАНОВКА (день I)	S ₁	S ₂	U ₁	U ₂
II ПОСТАНОВКА (день II)	U ₂	U ₁	S ₂	S ₁

Биологическую активность инсулина определяют по его гипогликемическому действию.

В качестве ответа животного (γ) принимают:

- для кролика

1) сумму двух концентраций глюкозы в крови через 1 ч и 2,5 ч после подкожной инъекции инсулина (взятие крови из краевой вены уха, допускается погрешность +5 мин)

или

2) среднюю величину, на которую снижается концентрация глюкозы в крови через 1 и 2,5 часа после подкожного введения инсулина, выраженную в процентах по отношению к исходной (взятие крови из краевой вены уха, допускается погрешность +/- 5 мин);

- для мыши - концентрацию глюкозы в крови через 40 мин после подкожной инъекции (взятие крови из орбитального синуса).

В обоих случаях схема расчетов одинакова.

Ниже приведен пример обработки результатов двойного перекреста на 4 группах белых мышей (по 12 особей в группе). В таблице 3.2.6-20 приведены ответы животных на введение двух доз стандартного образца и двух доз испытуемого образца инсулина (соотношение доз 1:2,667).

Таблица 3.2.6.-20. - Ответы мышей на инъекцию инсулина по схеме двойного перекреста (концентрация глюкозы (мг%) в крови животных через 40 мин после введения)

Группа 1			Группа 2			Группа 3			Группа 4		
у		Сумма за 2 дня (В)	у		Сумма за 2 дня (В)	у		Сумма за 2 дня (В)	у		Сумма за 2 дня (В)
s ₁	u ₂		s ₂	u ₁		u ₁	s ₂		u ₂	s ₁	
125	84	209	81	78	159	120	82	202	89	84	173
76	61	137	87	90	177	89	72	161	78	106	184
91	65	156	78	113	191	104	87	191	72	74	146
76	81	157	74	105	179	129	61	190	66	132	198
90	71	161	80	85	165	87	76	163	54	87	141
112	60	172	72	69	141	102	73	175	60	88	148
102	74	176	71	121	192	80	53	133	87	99	186
64	48	112	79	128	207	123	86	209	67	100	167
120	67	187	73	101	174	126	80	206	73	95	168
82	57	139	98	78	176	91	42	133	72	97	169
68	40	108	86	71	157	90	73	163	79	119	198
83	75	158	65	57	122	107	86	193	74	113	187

Для того чтобы проверить статистическую значимость источников вариации, пригодность результатов и вычислить дисперсию опыта, проводят дисперсионный анализ полученных данных. При этом рассчитывают значения дисперсий для 11 источников (сводная [таблица 3.2.6.-22](#)).

Для этого на основании данных, представленных в [таблице 3.2.6.-20](#) и [3.2.6.-21](#), а также поправочного коэффициента, вычисляют суммы квадратов источников дисперсии.

Таблица 3.2.6.-21. - Суммы ответов и контрасты (двойной перекрест на мышах)

	Стандартный образец \underline{S}	Испытуемый образец \underline{U}	Сумма
День I			
Малая доза	$S_{1I} = 1089$	$U_{1I} = 1248$	
Большая доза	$S_{2I} = 944$	$U_{2I} = 871$	
Сумма	$S_I = 2033$	$U_I = 2119$	$D_I = 4152$
День II			
Малая доза	$S_{1II} = 1194$	$U_{1II} = 1096$	
Большая доза	$S_{2II} = 871$	$U_{2II} = 783$	
Сумма	$S_{II} = 2065$	$U_{II} = 1879$	$D_{II} = 3944$
Сумма ответов за 2 дня	$S = 4098$	$U = 3998$	$\sum y = 8096$
Линейные контрасты			
День I	$L_{SI} = -145$	$L_{UI} = -377$	$L_I = -522$
День II	$L_{SII} = -323$	$L_{UII} = -313$	$L_{II} = -636$
Сумма	$L_S = -468$	$L_U = -690$	$\sum L = -1158$

Таблица 3.2.6.-22. - Сводная таблица дисперсионного анализа (двойной перекрест на мышах)

Источник дисперсии (показатель)	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов	Средний квадрат $\left(\frac{\text{Сумма квадратов}}{f} \right)$	Наблюдаем ое значение критерия Фишера $F_{\text{набл.}}$	Критическое значение критерия Фишера $F_{\text{критич.}}$
Непараллельность	1	513,37	513,37	1,67	< 4,06 ($p = 0,05$)
Дни · препараты	1	770,68	770,68	2,50	< 4,06 ($p = 0,05$)
Дни · регрессию	1	135,37	135,37	0,44	< 4,06 ($p = 0,05$)
Отклонение (1)	$\frac{N}{2} - 4 - m = 44$	13547,91	307,91		
Блоки	$2n - 1 = 47$	14967,33	318,45		
Препараты	1	104,16	104,16	0,55	< 4,06 ($p = 0,05$)
Регрессия	1	13968,38	13968,38	73,18	> 7,24 ($p = 0,01$)
Дни	1	450,66	450,66	2,36	< 4,06 ($p = 0,05$)
Дни · непараллельность	1	610,05	610,05	3,20	< 4,06 ($p = 0,05$)
Отклонение (2) (дисперсия опыта)	$\frac{N}{2} - 4 - m = 44$	8398,75	190,88		

Итого

N - 1 - m = 95

38499,33

N = 96 (общее число ответов в опыте); n = 24 (число ответов в группе); m = 0 (число утраченных и замененных значений).

Поправочный коэффициент

$$K = \frac{(\sum y)^2}{N} = \frac{8096^2}{96} = 682762,67;$$

$$\text{Итого} = \sum (y)^2 - K = 721262,00 - 682762,67 = 38499,33;$$

$$\text{Блоки} = \frac{\sum (B)^2}{2} - K = \frac{209^2 + 137^2 + \dots + 187^2}{2} - 682762,67 = 14967,33;$$

$$\text{Препараты} = \frac{S^2 + U^2}{2n} - K = \frac{4098^2 + 3998^2}{48} - 682762,67 = 104,16;$$

$$\text{Дни} = \frac{D_I^2 + D_{II}^2}{2n} - K = \frac{4152^2 + 3944^2}{48} - 682762,67 = 450,66;$$

$$\text{Регрессия} = \frac{(L_S + L_U)^2}{N} = \frac{(-1158)^2}{96} = 13968,38 = E;$$

$$\text{Непараллельность} = \frac{L_S^2 + L_U^2}{2n} - E = \frac{468^2 + 690^2}{48} - 13968,38 = 513,37;$$

$$\text{Дни · регрессию} = \frac{L_I^2 + L_{II}^2}{2n} - E = \frac{522^2 + 636^2}{48} - 13968,38 = 135,37;$$

$$\begin{aligned} \text{Дни} \cdot \text{непараллельность} &= \frac{L_{SI}^2 + L_{SH}^2 + L_{UI}^2 + L_{UH}^2}{n} - E \\ &= \frac{145^2 + 323^2 + 377^2 + 313^2}{24} - \\ &= 13968,38 - 513,37 - 135,37 = 610,05 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Дни} \cdot \text{препараты} &= \frac{S_I^2 + S_{II}^2 + S_I^2 + S_{II}^2}{n} - K - \text{дни} - \text{препараты} = \\ &= \frac{2033^2 + 2065^2 + 2119^2 + 1879^2}{24} - 682762,67 - 450,66 - 104,16 = 770,68 \end{aligned}$$

Отклонение (1) = блоки - непараллельность -
- (дни · препараты) - (дни · регрессию) = 13547,91;

Отклонение (2) = итог - - блоки - препараты - регрессия -
- дни - (дни · непараллельность) = 8398,75.

Значимость различий дисперсий проверяют с помощью критерия Фишера. Обязательным является выполнение требований для показателей Регрессия и Дни · непараллельность. Регрессия характеризует дозозависимость, а Дни · непараллельность - показатель групповой устойчивости, характеризующий согласованность углов наклона линий дозозависимости в первый и второй день. Для Регрессии наблюдаемое значение критерия Фишера должно быть больше критического ($p = 0,01$), а для показателя Дни · непараллельность - меньше критического ($p = 0,05$).

Для того чтобы найти $F_{\text{набл.}}$, средние квадраты показателей Непараллельность, Дни · препараты и Дни · регрессию делят на средний квадрат показателя Отклонение (1), а все остальные - на средний квадрат Отклонения (2). Полученные результаты сравнивают с табличными критическими значениями критерия Фишера (таблица 2 Приложения). Число степеней свободы $f_1 = 1$, а $f_2 = 44$.

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

Соотношение доз равно 2,667, следовательно $l = \lg 2,667 = 0,4260$;

$$t = 1,958788 + 2,429953 / f + 2,189891 / f^2 + \\ + 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^4 = 2,02$$

($f = 44$ и $p = 0,05$);

$$b = \frac{2(L_S + L_U)}{IN} = \frac{2(-468 - 690)}{0,4260 \cdot 96} = -56,63;$$

$$\bar{y}_S = \frac{S}{2n} = \frac{4098}{48} = 85,38;$$

$$\bar{y}_U = \frac{U}{2n} = 83,29;$$

$$M'_U = \frac{\bar{y}_U - \bar{y}_S}{b} = 0,0369;$$

$$A_U = 100 \text{ МЕ/мл}$$

$$M_U = M'_U + \lg A_U = 2,0369 .$$

Биологическая активность

$$R_U = 10^{2,0369} = 108,87 \text{ МЕ/мл}$$

$$C = E / (E - s^2 t^2) = \\ = 13968,38 / (13968,38 - 190,88 \cdot 2,02^2) = 1,0591.$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца вычисляются по формуле:

$$CM'_U \pm \sqrt{(C-1)(CM'_U)^2 + I^2} + \lg A_U = 1,0591 \cdot 0,0369 \pm \\ \pm \sqrt{0,0591 \cdot (1,0591 \cdot 0,0369^2 + 0,4260^2)} + 2,000$$

Логарифмические доверительные границы биологической активности испытуемого образца составляют 1,9351 и 2,1431.

Таким образом, биологическая активность испытуемого образца равна 108,9 МЕ/мл. Ее доверительные границы составляют $10^{1,9351} - 10^{2,1431}$, т.е. 86,1 - 139,0 МЕ/мл.

3.2.7. Обработка результатов испытания на пролонгированное (удлиненное) действие лекарственных препаратов инсулина и его аналогов с использованием критерия Стьюдента

Пролонгированное действие препаратов инсулина и его аналогов определяют путем сравнения их гипогликемического действия с действием раствора стандартного образца инсулина человека после подкожной инъекции. В качестве тест-объекта используют кроликов, а в качестве ответа - концентрацию глюкозы в крови животных через 1,0; 1,5; 3,5 и 6,0 ч после введения (в % от исходного уровня). В таблице 3.2.7.-23 приведены концентрации глюкозы в крови двух групп кроликов по 9 особей в каждой до и после введения одинаковой дозы стандартного образца и испытуемого образца инсулина (взятие крови из краевой вены уха).

Таблица 3.2.7.-23. - Ответы (концентрация глюкозы в крови кроликов в мг%) до и после введения стандартного образца и испытуемого образца инсулина

N п/п	Стандартный образец \underline{S}				
	0	1,5	3	4,5	6
1.	119	30	33	66	115
2.	84	19	43	75	90

3.	85	32	37	55	87	
4.	73	43	40	49	81	
5.	91	24	71	83	95	
6.	82	48	48	57	75	
7.	91	21	36	48	92	
8.	95	44	47	65	111	
9.	93	25	20	65	95	
						Сумма
Среднее, мг %	90,33	31,78	41,67	62,56	93,44	319,78
Среднее, %	100,00	35,18	46,13	69,26	103,44	n = 9
Среднее снижение, %	64,82	53,87	30,74	- 3,44		

Испытуемый образец U

N п/п	Время, ч					
	0	1,5	3	4,5	6	
1.	89	41	48	54	74	
2.	102	36	41	43	68	
3.	83	36	45	57	72	
4.	82	47	20	34	61	
5.	94	62	56	93	80	
6.	79	40	41	52	48	
7.	97	19	34	42	79	
8.	110	47	44	89	73	
9.	62	35	36	40	44	
						Сумма
Среднее, мг %	88,67	40,33	40,56	56,00	61,44	287,00
Среднее, %	100,00	45,48	45,74	63,16	69,29	n = 9
Среднее снижение, %	54,52	54,26	36,84	30,71		

Для каждого кролика в каждой временной точке рассчитывают индивидуальную относительную концентрацию глюкозы в крови в процентах от исходного уровня данного животного.

Так как в течение 6 ч средняя относительная концентрация глюкозы в крови кроликов,

получивших раствор стандартного образца, достигла 103,7%, то в качестве контрольной точки принимают время, когда она достигла 100% (между 4,5 и 6 ч).

1. Расчет контрольной временной точки:

1.1. У группы кроликов, получивших стандартного образца, вычисляют изменение средней относительной концентрации глюкозы в крови на завершающем этапе опыта. Для этого вычисляют разность между средними значениями относительной концентрации глюкозы в крови группы животных, получивших раствор стандартного образца, через 6,0 и 4,5 ч после введения:

$$103,67 - 69,82 = 33,85 (\%).$$

1.2. Разность между средним исходным уровнем и средней концентрацией глюкозы через 4,5 ч после введения:

$$100,00 - 69,82 = 30,18 (\%).$$

1.3. Составляют следующую пропорцию:

$$1,50 \text{ ч} \rightarrow 33,85\% = x \text{ ч} \rightarrow 30,18\% \Rightarrow x = \frac{30,18 \cdot 1,50}{33,85} = 1,34 \text{ (ч)}$$

прошло от 4,5 ч до контрольной точки.

1.4. Контрольная временная точка равна: $4,50 + 1,34 = 5,84$ (ч).

2. Для каждого животного рассчитывают относительную концентрацию глюкозы в крови в контрольной временной точке. Например, для кролика N 1 в первой группе:

2.1. $96,64 - 55,46 = 41,18$ (%) за 1,5 ч с 4,5 до 6 ч.

Следовательно, за время, прошедшее от 4,50 ч до контрольной временной точки 5,84 ч, концентрация глюкозы в крови данного животного возросла на

$$\frac{1,34 \cdot 41,18}{1,50} = 36,79 (\%).$$

2.2. Поэтому, концентрация глюкозы в крови кролика N 1 в контрольной временной точке составила $55,46 + 36,79 = 92,25$ (%).

Такие же расчеты проводят и для остальных животных. Полученные результаты переносят в [таблицу 3.2.7.-25](#).

Для того чтобы проверить равенство дисперсий в двух группах, делят бóльшую дисперсию на меньшую: $s_1^2 / s_2^2 = 81,599 / 51,446 \approx 1,59$, что меньше критического значения критерия Фишера для $f_1 = f_2 = 8p = 0,05$, равного 3,44 ([таблица 3](#) Приложения). Это значит, что различие двух дисперсий статистически недостоверно. Поэтому проводят сравнение двух средних значений относительной концентрации глюкозы в крови 2 групп животных с помощью критерия Стьюдента по формуле:

$$t_{\text{набл.}} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2 f_1 + s_2^2 f_2}{f_1 + f_2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} = 6,83,$$

где $f = n_1 - 1$;

$$t_{\text{критич.}} = 1,958788 + 2,429953 / f + 2,189891 / f^2 + 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^9 \approx 2,120,$$

при $f = n_1 + n_2 - 2 = 16$ и $p = 0,05$.

Это говорит о том, что в контрольное время (5,84 ч) средняя относительная концентрация глюкозы в крови кроликов, получивших испытуемый образец, была достоверно ниже, чем таковая в крови животных, получивших раствор стандартного образца, что свидетельствует о наличии пролонгированного действия испытуемого образца.

Таблица 3.2.7.-24. - Концентрация глюкозы в крови кроликов в % от исходного уровня

N п/п	Стандартный образец \underline{S}				
	Время, ч				
	0	1,5	3	4,5	6
1.	100,00	25,21	27,73	55,46	96,64
2.	100,00	22,62	51,19	89,29	107,14
3.	100,00	37,65	43,53	64,71	102,35
4.	100,00	58,9	54,79	67,12	110,96
5.	100,00	26,37	78,02	91,21	104,4
6.	100,00	58,54	58,54	69,51	91,46
7.	100,00	23,08	39,56	52,75	101,1
8.	100,00	46,32	49,47	68,42	116,84
9.	100,00	26,88	21,51	69,89	102,15
Среднее	100,00	36,17	47,15	69,82	103,67
n		9	9	9	9
f		8	8	8	8
s		14,915	16,838	13,085	7,486
t		2,306	2,306	2,306	2,306
$\Delta x, p = 0,05$		11,46	12,94	10,06	5,75
		Испытуемый образец \underline{U}			

N п/п	Время, ч				
	0	1,5	3	4,5	6
1.	100,00	46,07	53,93	60,67	83,15
2.	100,00	35,29	40,2	42,16	66,67
3.	100,00	43,37	54,22	68,67	86,75
4.	100,00	57,32	24,39	41,46	74,39
5.	100,00	65,96	59,57	98,94	85,11
6.	100,00	50,63	51,9	65,82	60,76
7.	100,00	19,59	35,05	43,3	81,44
8.	100,00	42,73	40	80,91	66,36
9.	100,00	56,45	58,06	64,52	70,97
Среднее	100,00	46,38	46,37	62,94	75,06
n		9	9	9	9
f		8	8	8	8
s		13,628	11,99	19,192	9,431
t		2,306	2,306	2,306	2,306
$\Delta x, p = 0,05$		10,48	9,22	14,75	6,16

Таблица 3.2.7.-25. - Результаты определения пролонгированного действия (%)

Стандартный образец (<u>S</u>)				Испытуемый образец (<u>U</u>)			
0	4,5 ч	6 ч	Контрольная точка 5,84 ч	0	4,5	6 ч	Контрольная точка 5,84 ч
100,00	55,46	96,64	92,25	100,00	60,67	83,15	80,75
100,00	89,29	107,14	105,24	100,00	42,16	66,67	64,06
100,00	64,71	102,35	98,34	100,00	68,67	86,75	84,82
100,00	67,12	110,96	106,28	100,00	41,46	74,39	70,88
100,00	91,21	104,4	102,99	100,00	98,94	36,17	86,59
100,00	69,51	91,46	89,12	100,00	65,82	60,76	61,30
100,00	52,75	101,1	95,94	100,00	43,3	81,44	77,37
100,00	68,42	116,84	111,68	100,00	80,91	66,36	67,91

100,00	69,89	102,15	98,71	100,00	62,52	70,97	70,28
100,00	69,82	103,67	100,06 ≈ 100,00	100,00	64,94	69,63	73,77
$s^2 = 51,446$				$s^2 = 81,599$			

Результаты опыта в графическом виде приведены на рисунке 3.2.7.-5.

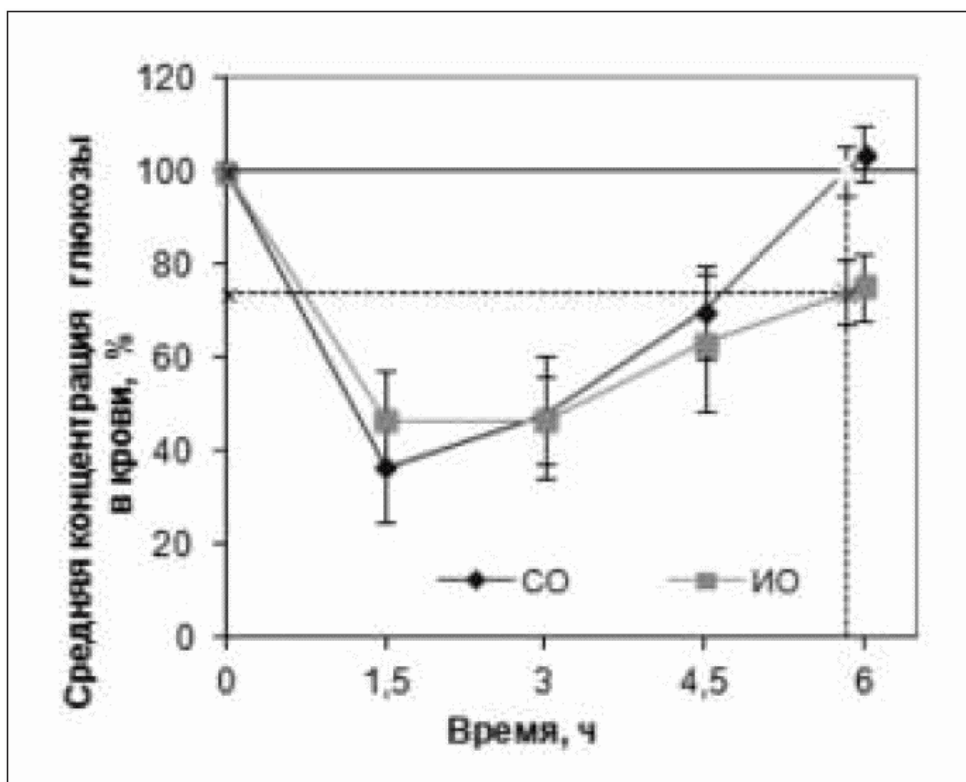


Рисунок 3.2.7.-5. - Гипогликемические кривые кроликов в % от исходного уровня (определение пролонгированного действия)

Примечание. Если s_1^2 / s_2^2 превышает критическое значение критерия Фишера, то для вычисления наблюдаемого значения критерия Стьюдента следует применять формулу:

$$t_{\text{набл.}} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{s_1^2 / n_1 + s_2^2 / n_2}}$$

$$\text{при } f = (n_1 + n_2 - 2) \left(0,5 + \frac{s_1^2 s_2^2}{s_1^4 + s_2^4} \right).$$

Вычисленное значение $t_{\text{набл.}}$ сравнивают с $t_{\text{критич.}}$, как указано выше (число степеней свободы f округляют до целого числа). Критическое значение критерия Стьюдента можно также найти в приложениях (таблица 2 Приложения). Подробнее см. [раздел 1.3.1](#) "Сравнение средних значений двух независимых выборок".

Если распределение ответов в группах не является нормальным, то для сравнения двух независимых выборок следует воспользоваться непараметрическим критерием Манна - Уитни. Предварительную проверку на нормальность проводят, как описано в [разделе 2.3.1](#).

3.2.8. Модель угловых коэффициентов (на примере биологической активности вакцины против гриппа)

Содержание антигена гемагглютинина в двух вакцинах против гриппа определяли методом радиальной иммунодиффузии. На этикетках обеих вакцин была указана активность 15 мкг гемагглютинина на одну дозу, что соответствует содержанию 30 мкг гемагглютинина/мл. Стандартный образец имел установленную активность 39 мкг гемагглютинина/мл.

Исследовали 4 концентрации стандартного образца и испытуемого препарата, рассчитанные, исходя из ожидаемых и обозначенных на этикетке значений биологической активности; в каждом случае число повторностей равно 2. Контрольную группу не использовали. После установления равновесия между внутренним и внешним реагентом, измеряли площадь кольцевых зон осадка. Результаты приведены в таблице 3.2.8.-26.

Таблица 3.2.8.-26. - Площадь кольцевых зон осадка (определение биологической активности вакцины против гриппа, модель угловых коэффициентов)

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Группа 7	Группа 8
	s_1	s_2	s_3	s_4	u_1	u_2	u_3	u_4
y	18	22,8	30,4	35,7	15,1	23,1	28,9	34,4
	18	24,5	30,4	36,6	16,8	24,2	27,4	37,8
Среднее	18	23,65	30,4	36,15	15,95	23,65	28,15	36,1
Сумма столбцов (C)	36	47,3	60,8	72,3	31,9	47,3	56,3	72,2
C^2	1296	2237,29	3696,64	5227,29	1017,61	2237,29	3169,69	5212,84

	Группа 9	Группа 10	Группа 11	Группа 12	Сумма
	u'_1	u'_2	u'_3	u'_4	
y	15,4	20,2	24,2	27,4	
	15,7	18,6	23,1	27	
Среднее	15,55	19,4	23,65	27,2	
Сумма столбцов (C)	31,1	38,8	47,3	54,4	$\sum C = 595,7$
C^2	967,21	1505,44	2237,29	2959,36	$\sum C^2 = 31763,95$

$n = 2$ (число ответов в группе); $N = 22$ (общее число ответов в опыте); $d = 4$ (число доз для каждого образца); $h = 3$ (число образцов в испытании, включая стандартный образец); $m = 0$ (число утраченных и замененных значений).

Суммы ответов

$$P_S = S_1 + S_2 + S_3 + S_4 = 108,2;$$

$$P_U = U_1 + U_2 + U_3 + U_4 = 103,85;$$

$$P_{U'} = U'_1 + U'_2 + U'_3 + U'_4 = 85,8.$$

Линейные произведения

$$L_S = 1S_1 + 2S_2 + 3S_3 + 4S_4 = 301,1;$$

$$L_U = 1U_1 + 2U_2 + 2U_3 + 4U_4 = 292,1;$$

$$L_{U'} = 1U'_1 + 2U'_2 + 3U'_3 + 4U'_4 = 234,1.$$

Свободные коэффициенты

$$a_S = (4d + 2)P_S - 6L_S = 141,0;$$

$$a_U = (4d + 2)P_U - 6L_U = 116,7;$$

$$a_{U'} = (4d + 2)P_{U'} - 6L_{U'} = 139,8.$$

Угловые коэффициенты

$$b_S = 2L_S - (d + 1)P_S = 61,2;$$

$$b_U = 2L_U - (d + 1)P_U = 64,95;$$

$$b_{U'} = 2L_{U'} - (d + 1)P_{U'} = 39,2.$$

Комбинации условий

$$G_S = S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + S_4^2 = 3114,3;$$

$$G_U = U_1^2 + U_2^2 + U_3^2 + U_4^2 = 2909,4;$$

$$G_{U'} = U_1 + U_2 + U_4 + U_5 = 1917,3.$$

Нелинейность

$$J_S = G_S - \frac{P_S^2}{d} - \frac{3b_S^2}{d^3 - d} = 0,223;$$

$$J_U = G_U - \frac{P_U^2}{d} - \frac{3b_U^2}{d^3 - d} = 2,227;$$

$$J_{U'} = G_{U'} - \frac{P_{U'}^2}{d} - \frac{3b_{U'}^2}{d^3 - d} = 0,083;$$

$$H_1 = \frac{n}{4d^3 - 2d^2 - 2d} = 0,0093;$$

$$a' = \frac{a_S + a_U + a_{U'}}{h(d^2 - d)} = 11,04;$$

$$K = \frac{n(P_S + P_U + P_{U'})^2}{hd} = 14785,8.$$

Для того чтобы проверить статистическую значимость источников вариации, пригодность результатов и вычислить дисперсию опыта, проводят дисперсионный анализ полученных данных. При этом рассчитывают значения дисперсий для 6 источников (таблица 3.2.8.-27).

Таблица 3.2.8.-27. - Сводная таблица дисперсионного анализа (определение биологической активности вакцины против гриппа, модель угловых коэффициентов)

Источник дисперсии (показатель)	Число степеней свободы (f)	Сумма квадратов	Средний квадрат $\left(\frac{\text{Сумма квадратов}}{f} \right)$	Наблюдаем ое значение критерия Фишера $F_{\text{набл.}}$	Критическое значение критерия Фишера $F_{\text{критич.}}$
Регрессия	$h = 3$	1087,6	362,5	339,4	$> 5,15$ ($p = 0,01$)
Точка пересечения	$h - 1 = 2$	3,474	1,737	1,626	$< 4,07$ ($p = 0,05$)
Нелинейность	$h(d - 2) = 3(4 - 2) = 6$	5,090	0,848	0,794	$< 3,0$ ($p = 0,05$)
Постановки	$hd - 1 = 3 \cdot 4 - 1 = 11$	1096,2			
Отклонение	$hd(n - 1) = 3 \cdot 4 \cdot (2 - 1) = 12$	12,8	1,068		
Итого	$nhd - 1 - m = 23$	1096,2			

$$\text{Точка пересечения} = H_1 \left((a_s^2 + a_U^2 + a_{U'}^2) - h(d^2 - d)a^2 \right) = 3,474;$$

$$\text{Нелинейность} = n(J_s + J_U + J_{U'}) = 5,090;$$

$$\text{Постановки} = \frac{S_1^2 + S_2^2 + U_1^2 + U_2^2}{n} - K = 1096,2;$$

$$\begin{aligned} \text{Регрессия} &= \text{постановки} - \text{точка пересечения} - \text{нелинейность} = \\ &= 1096,2 - 3,474 - 5,090 = 1087,6; \end{aligned}$$

$$\text{Итог} = \sum(y^2) = 1109,0;$$

$$\text{Отклонение} = \text{итог} - \text{постановки} = 1109,0 - 1096,2 - 12,8.$$

Значимость различий дисперсий проверяют с помощью критерия Фишера. Обязательным является выполнение требований для показателей Регрессия, Точка пересечения и Нелинейность. Эти требования заключаются в том, что для Регрессии наблюдаемое значение критерия Фишера должно быть больше критического ($p = 0,01$), а для Точки пересечения и Нелинейности - меньше критического ($p = 0,05$).

Для того чтобы найти $F_{\text{набл.}}$, средние квадраты показателей делят на средний квадрат показателя Отклонение. Полученные результаты сравнивают с табличными критическими значениями критерия Фишера (таблица 3 Приложения). Число степеней свободы $f_1 = 3$, 2 и 6 соответственно, а $f_2 = 36$.

Дисперсионный анализ показал пригодность результатов опыта.

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

$$t = 2,179 \text{ при } f = 12 \text{ и } p = 0,05;$$

Угловой коэффициент стандартного образца \underline{S}

$$b'_S = \frac{6L_S - 3d(d+1)a'}{2d^3 + 3d^2 + d} = \frac{6 \cdot 301,1 - 60 \cdot 11,04}{180} = 6,357.$$

Угловой коэффициент испытуемого образца \underline{U}

$$b'_U = \frac{6L_U - 3d(d+1)a'}{2d^3 + 3d^2 + d} = \frac{6 \cdot 292,1 - 60 \cdot 11,04}{180} = 6,057.$$

Угловой коэффициент испытуемого образца $\underline{U'}$

$$b'_{U'} = \frac{6L_{U'} - 3d(d+1)a'}{2d^3 + 3d^2 + d} = \frac{6 \cdot 234,1 - 60 \cdot 11,04}{180} = 4,123.$$

Соотношения активностей:

$$R_U' = 6,057 / 6,357 = 0,953 ;$$

$$R_{U'}' = 4,123 / 6,357 = 0,649 .$$

Коэффициенты дисперсии для вычисления доверительных границ

$$V_1 = \frac{6}{nd(2d+1)} \left(\frac{1}{(d+1)} + \frac{3}{h(d-1)} \right) = 0,0444 ;$$

$$V_2 = \frac{3(d+1)}{3(d+1)+h(d-1)} = 0,625 ;$$

$$C = \frac{b_{s^2}'}{b_{s^2}' - s^2 t^2 V_1} = \frac{6,357^2}{6,357^2 - 1,068 \cdot 2,179^2 \cdot 0,0444} = 1,0056$$

$$K' = (C - 1)V_2 = 0,0056 \cdot 0,625 = 0,0035$$

Доверительные границы биологической активности испытуемого образца вычисляют по формуле:

$$CR_U' - K' \pm \sqrt{(C-1)(CR_{U^2}' + 1) + K'(K' - 2CR_U')} .$$

Для образца \underline{U}

$$0,955 \pm \sqrt{0,0056 \cdot 1,913 + 0,0035 \cdot (-1,913)} = 0,955 \pm 0,063 .$$

Для образца \underline{U}'

$$0,649 \pm \sqrt{0,0056 \cdot 1,423 + 0,0035 \cdot (-1,301)} = 0,649 \pm 0,058 .$$

Содержание гемагглютина в 1 мл вакцины находят путем умножения отношения активностей и доверительных интервалов на ожидаемую активность 30 мкг/мл. Результаты приведены в таблице 3.2.8.-28.

Таблица 3.2.8.-28. - Полученное содержание гемагглютина в вакцинах (мкг/дозу)

	Нижняя доверительная граница	Установленное значение	Верхняя доверительная граница
Образец \underline{U}	13,4	14,3	15,3
Образец \underline{U}'	8,9	9,7	10,6

Примечание. При использовании контрольной группы (схема "(hd) + 1") имеют место

следующие отличия.

Дисперсионный анализ

$$1) H_I = \frac{nhd^2 - nhd}{hd^2 - hd + 4d + 2}$$

2) В сводной таблице дисперсионного анализа появляется дополнительный источник вариации: Контроль (после Регрессии).

Контроль = $H_B (B - a)^2$ при $f = 1$.

3) Постановки = $n(B^2 + G_S + G_U + \dots) - K$ при $f = hd$.

4) Регрессия = постановки - контроль - точка пересечения - нелинейность.

$$5) a = \frac{a_S + a_U + \dots}{h(d^2 - d)}.$$

$$6) K = \frac{n(B + P_S + P_U + \dots)^2}{hd + 1}.$$

7) Число степеней свободы для показателя Отклонение равно $(hd + 1)(n - 1)$.

8) Число степеней свободы для показателя Итог равно $nhd + n - 1$.

Вычисление биологической активности и ее доверительных границ

$$1) a' = \frac{(2d + 1)B - (2d - 3)ha}{h(2d - 3) + 2d + 1}.$$

$$2) V_1 = \frac{6}{nd(2d + 1)} \times \left(\frac{1}{d(d + 1)} + \frac{3}{2(2d + 1) + hd(d - 1)} \right).$$

$$3) V_2 = \frac{3d(d + 1)}{3(d + 1)(d + 2) + hd(d - 1)}.$$

4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ С КАЧЕСТВЕННЫМ (АЛЬТЕРНАТИВНЫМ) ТИПОМ ОТВЕТОВ

Качественные ответы не поддаются непосредственному измерению, и подлежат учету по наличию их свойств у отдельных членов изучаемой группы.

Качественные данные подразделяют на номинальные и порядковые. Частным случаем качественных данных являются дихотомические (альтернативные) данные; например, "все или ничего", "жизнь или смерть" в модели определения средней смертельной дозы.

В испытаниях с качественным типом ответов результатом их интерпретации чаще всего бывают не цифровые значения, а наличие или отсутствие признака".

4.1. Оценка биологической активности испытуемого образца при косвенном определении эффективных доз (оценка ED 50 с использованием пробит-метода)

Чаще всего прямое определение эффективной (пороговой) дозы для отдельного животного невозможно, и тогда количественной характеристикой активности испытуемого образца в каждом опыте служит доля (процент) тест-объектов, давших ответ. Зависимость этой доли от дозы имеет всегда вид S-образной несимметричной кривой, которая при замене доз их логарифмами обычно становится более или менее симметричной. В качестве показателя, характеризующего биологическую активность испытуемого образца в целом, чаще всего принимается та доза, которая вызывает эффект у 50% тест-объектов; ее называют 50-процентной эффективной дозой и обозначают ED₅₀ (в частности, для токсинов употребляется 50-процентная (средняя) смертельная доза LD₅₀, ЛД₅₀).

Для нахождения ED₅₀ следует провести испытания с несколькими (не менее 3) группами тест-объектов (как правило, не менее 6 в каждой группе) при разных дозах. Интервал используемых доз должен обеспечивать достаточно широкий диапазон наличия ответов (примерно от 20% до 80%). После получения процентов p_i , наличия ответов для каждой из доз D_i , они заменяются так называемыми пробитами y_i согласно [таблице V](#) приложений. Смысл этой замены состоит в том, что зависимость между пробитами y_i и логарифмами доз $x_i = \lg D_i$ или $x_i = \ln D_i$ обычно близка к линейной. Эта близость соблюдается тем лучше, чем ближе значение p_i к 50%, поэтому для каждой из групп вводится весовой коэффициент W_i зависящий от p_i ; значения W_i приведены в [таблице VI](#) приложений.

Ниже, в качестве примеров, приведены рекомендуемые алгоритмы статистической обработки результатов биологических испытаний, основанных на качественном ответе (определение ЛД₅₀, сравнение ее значений, а также таблицы 2 x 2). Возможно применение биометрического программного обеспечения, в том числе специального (CombiStats, PLA или аналогичные).

4.2. Примеры статистической обработки результатов биологических испытаний с качественным типом ответов

4.2.1. Определение средней летальной дозы (ЛД₅₀)

ЛД₅₀ - доза, при которой погибает половина животных. В опыт взяли 4 группы белых мышей по 6 животных в каждой. Равное число животных в группах и равный интервал доз желателен, но не обязателен. В таблице 4.2.1.-29 приведены ответы животных на введение четырех доз змеиного яда, а также соответствующие пробиты и весовые коэффициенты ([таблицы 5 - 7](#) Приложения).

Таблица 4.2.1.-29. - Учет результатов опыта (змеиный яд)

Доза, мг/кг (D)	Число погибших животных в группе	Число животных в группе	% погибших животных в группе	Пробит (P)	Весовой коэффициент (W)
2,50	0	6	0	3,27	1,54
3,75	3	6	50	5,00	5,00
5,00	5	6	83,3	5,962	3,576
6,25	6	6	100	6,73	1,54
				Σ	11,656

Вычисляют LD_{50} :

$$A_1 = \frac{\sum PWD - \frac{\sum DW \times \sum PW}{\sum W}}{\sum D^2W - \frac{(\sum DW)^2}{\sum W}} = \frac{277,717 - \frac{50,105 \cdot 61,720}{11,656}}{229,494 - \frac{50,105^2}{11,656}} = 0,879;$$

$$A_0 = \frac{\sum PW - \sum DW \cdot A_1}{\sum W} = \frac{61,720 - 50,105 \cdot 0,879}{11,656} = 1,517.$$

Таблица 4.2.1.-30. - Преобразование результатов опыта (пробит-метод)

	DW	PW	D ² W	PWD
	3,850	5,036	9,625	12,590
	18,750	25,000	70,313	93,750
	17,880	21,320	89,400	106,601
	9,625	10,364	60,156	64,776
Σ	50,105	61,720	229,494	277,717

$n = 12$ (общее число животных в группах, в которых наблюдался эффект от 6,66 до 93,33%). В данном случае, в этот теоретический интервал попадают группы, получившие 3,75 мг/кг и 5,00 мг/кг.

Число степеней свободы $f = n - 1 = 11$;

$$t = 1,958788 + 2,429953 / f + 2,189891 / f^2 + 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^3 \approx 2,201$$

($p = 0,05, f = 11$);

$$LD_{50} = \frac{5 - A_0}{A_1} = 3,962 \text{ (мг/кг)};$$

$$LD_{84} = \frac{6 - A_0}{A_1} = 5,100 \text{ (мг/кг)};$$

$$LD_{16} = \frac{4 - A_0}{A_1} = 2,825 \text{ (мг/кг)};$$

$$LD_{10} = \frac{3,72 - A_0}{A_1} = 2,506 \text{ (мг/кг)};$$

$$s = \frac{ЛД_{84} - ЛД_{16}}{\sqrt{2n}} = \frac{5,100 - 2,825}{\sqrt{24}} = 0,464 ;$$

Нижняя доверительная граница ($p = 0,05$) = $ЛД_{50} - st = 3,962 - 0,464 \cdot 2,201 = 2,941$;

Верхняя доверительная граница ($p = 0,05$) = $ЛД_{50} + st = 3,962 + 0,464 \cdot 2,201 = 4,983$.

4.2.2. Сравнение $ЛД_{50}$ двух испытываемых образцов

Испытуемый образец 1	Испытуемый образец 2
$ЛД_{50} = 3,962$ мг/кг	$ЛД_{50} = 2,632$ мг/кг
Доверительные границы 2,941 - 4,983 мг/кг	Доверительные границы 2,034 - 3,230 мг/кг
$n = 12, f = 11, p = 0,05$	$n = 24, f = 23, p = 0,05$
$s = 0,464$	$s = 0,289$
$f = n_1 + n_2 - 2 = 12 + 24 - 2 = 34$	
$t_{\text{набл.}} = \frac{ ЛД_{50(1)} - ЛД_{50(2)} }{\sqrt{s_1^2 + s_2^2}} = \frac{ 3,962 - 2,632 }{\sqrt{0,464^2 + 0,289^2}} = 2,433$	
$t_{\text{критич.}} = 2,0346$ ($f = 34, p = 0,05$)	

Разность $d = |ЛД_{50_2} - ЛД_{50_1}| = 1,33$ (мг/кг);

Стандартное отклонение этой разности $s_d = \sqrt{0,464^2 + 0,289^2} = 0,547$;

$t = 2,0346$ при $f = n_1 + n_2 - 2 = 34$ и $p = 0,05$, следовательно, нижняя доверительная граница разности равна $d - ts_d = 1,330 - 2,0346 \cdot 0,547 = 0,217$, а верхняя доверительная граница равна $d + ts_d = 2,443$ (мг/кг).

Из того, что $t_{\text{набл.}} > t_{\text{критич.}}$ и доверительные границы d являются положительными величинами, следует, что $ЛД_{50}$ испытываемого образца 1 и испытываемого образца 2 статистически различаются ($p = 0,05$).

4.2.3. Сравнение двух образцов по качественным признакам (таблицы 2 x 2)

При сравнении двух образцов по качественным признакам, например по наличию или отсутствию эффекта, можно использовать критерий хи-квадрат. С помощью данного критерия также можно оценить статистическую значимость реакции тест-объектов при применении лекарственного средства и без его воздействия.

Данный метод применим только для сравнения двух независимых выборок и непригоден для сравнения наблюдений "до и после".

Составляют следующую таблицу:

Таблица 4.2.3.-31. - Схема сравнения двух независимых выборок по качественным признакам (фактическое число наблюдений)

	-	+	Сумма
Образец 1	A	B	A + B
Образец 2	C	D	C + D
Сумма	A + C	B + D	A + B + C + D = N

A, B, C и D число тест-объектов, продемонстрировавших наличие (+) или отсутствие (-) эффекта.

Вычисляют ожидаемое число наблюдений.

Наблюдаемое значение критерия хи-квадрат вычисляют по следующей формуле:

$$\chi^2_{\text{набл.}} = \sum \frac{(O - E)^2}{E},$$

где O - фактическое число наблюдений в ячейке;

E - ожидаемое число наблюдений в ячейке.

Таблица 4.2.3.-32. - Схема сравнения двух независимых выборок по качественным признакам (ожидаемое число наблюдений)

	-	+	Сумма
Образец 1	$\frac{(A+B)(A+C)}{N}$	$\frac{(A+B)(B+D)}{N}$	A + B
Образец 2	$\frac{(C+D)(A+C)}{N}$	$\frac{(C+D)(B+D)}{N}$	C + D
Сумма	A + C	B + D	N

Таблица 4.2.3.-33. - Сравнение действия "Образца 1" и "Образца 2" (фактическое число наблюдений)

	-	+	Сумма
Образец 1	42	33	75
Образец 2	28	47	75
Сумма	70	80	150

Для таблиц 2 x 2 число степеней свободы равно

$$f = (r - 1)(c - 1) = (2 - 1)(2 - 1) = 1,$$

где r - число строк

c - число столбцов.

Следовательно, критические значения критерия хи-квадрат $\chi^2_{\text{критич.}} = 3,84$ ($p = 0,05$); $\chi^2_{\text{критич.}} = 6,63$ ($p = 0,01$); $\chi^2_{\text{критич.}} = 10,83$ ($p = 0,001$) являются константами.

Например, для оценки влияния препаратов на частоту случаев заболевания, животным сначала вводили сравниваемые испытуемые образцы, а затем заражали возбудителем заболевания. После введения "Образца 1" заболели 33 из 75 животных, а после введения "Образца 2" - 47 из 75.

Это значение превышает критическое значение $\chi^2 = 3,84$ ($p = 0,05$; $f = 1$). Следовательно, применение "Образца 1" снижает частоту заболеваемости ($p = 0,05$).

Если число ожидаемого явления меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе таблиц 2 x 2 необходимо вычислять критерий хи-квадрат с "поправкой на непрерывность" (т.н. поправкой Йетса). Она уменьшает погрешность, обусловленную разницей между непрерывным распределением хи-квадрат и дискретным выборочным распределением. Данная поправка уменьшает вероятность ошибки первого рода, то есть обнаружения различий там, где их нет. Она заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым числом наблюдений в каждой ячейке:

$$\chi^2_{\text{набл.}} = \sum \frac{(|O - E| - 0,5)^2}{E}$$

Если значение A, B, C или D меньше 5, критерий хи-квадрат применять не следует. В таких случаях используют точный критерий Фишера:

$$P = \frac{(A+B)!(C+D)!(A+C)!(B+D)!}{N!A!B!C!D!}$$

Таблица 4.2.3.-34. - Сравнение действия "Образца 1" и "Образца 2" (ожидаемое число наблюдений)

	-	+	Сумма
Образец 1	$75 \cdot 70 / 150 = 35$	$75 \cdot 80 / 150 = 40$	75
Образец 2	$75 \cdot 70 / 150 = 35$	$75 \cdot 80 / 150 = 40$	75
Сумма	70	80	150

$$\chi^2_{\text{набл.}} = (42 - 35)^2 / 35 + (28 - 35)^2 / 35 + (33 - 40)^2 / 40 + (47 - 40)^2 / 40 = 5,25$$

Полученное значение P сравнивают с принятым критическим уровнем значимости (обычно 0,05, 0,01 или 0,001). Если полученное значение критерия меньше него, нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимого различия отвергают, в противном случае - принимают.

5. ОБЪЕДИНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЗАВИСИМЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

При необходимости объединения результатов n определений биологической активности одного и того же испытуемого образца, применяют следующие способы.

Если данные получены с помощью методов, основанных на модели параллельных прямых (разделы 3.1, 4.1 - 4.7) или с помощью пробит-анализа (раздел 5.1), полученные значения активности перед объединением необходимо представить в логарифмическом виде. Значения активности, полученные при использовании модели угловых коэффициентов (раздел 3.2), объединяют без преобразований. Так как модель параллельных прямых используют чаще, чем модель угловых коэффициентов, в данном разделе применяют символ M , обозначающий логарифм биологической активности. При использовании модели угловых коэффициентов вместо

M следует подставлять отношения угловых коэффициентов $R = \frac{b_U}{b_S}$.

5.1. Взвешенное среднее

Данный метод можно применять при выполнении следующих условий:

независимость объединяемых испытаний;

значение $C < 1,1$;

число степеней свободы для дисперсий опытов (показатель Отклонение или Отклонение 2) не менее 6, но желательно более 15;

однородность объединяемых результатов (раздел 5.1.2).

5.1.1. Весовой коэффициент и средневзвешенная биологическая активность

Если при всех объединяемых биологических испытаниях исходят из одинакового значения ожидаемой активности испытуемого образца, для каждого опыта рассчитывают весовой коэффициент:

$$W = \frac{4t^2}{L^2},$$

где L - разность логарифмов верхней и нижней доверительной границы биологической активности.

Средневзвешенная логарифмическая биологическая активность равна:

$$\bar{M} = \frac{\sum W M_U}{\sum W}.$$

Среднее значение объединенной биологической активности = $10^{\bar{M}}$.

Стандартное отклонение средней биологической активности $S_{\bar{M}}$ обратно пропорционально сумме весовых коэффициентов объединяемых биологических испытаний:

$$s_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{1}{\sum_n W}}$$

Доверительные границы объединенной активности составляют $10^{\bar{M} \pm t \cdot s_{\bar{M}}}$, где $t = t(p, f)$, и при этом число степеней свободы f для данного значения критерия Стьюдента равно сумме степеней свободы показателей Отклонение объединяемых биологических испытаний ($p = 0,05$).

5.1.2. Однородность объединяемых результатов

Однородность полученных результатов проверяют с помощью критерия хи-квадрат ($p = 0,05$):

$$\chi_{\text{набл.}}^2 = \sum W (M_U - \bar{M})^2,$$

$$\chi_{\text{критич.}}^2 = 0,1726^n + 0,9569f + 2,7115\sqrt{f},$$

где $f = n - 1$, $1 < f < 30$ и $p = 0,05$.

Критические значения критерия хи-квадрат можно также найти в приложениях (таблица 4).

Наблюдаемое значение критерия хи-квадрат (χ^2) должно быть меньше критического. В противном случае, при определенных условиях, можно применять т.н. полувзвешенное среднее (см. руководство к соответствующему программному обеспечению).

5.2. Невзвешенное среднее

В случаях, когда расчет взвешенного среднего невозможен, например, при различном значении ожидаемой активности A_U в объединяемых опытах, используют невзвешенное среднее с доверительными границами, основанными на дисперсии между опытами (не менее 6 опытов).

$$\bar{M} = \frac{\sum_n M_U}{n},$$

$$s_{\bar{M}} = \sqrt{\frac{\sum_n (M_U)^2 - \left(\sum_n M_U\right)^2 / n}{n - 1}}$$

Доверительные границы равны $\bar{M} \pm t s_{\bar{M}}$ при $f = n - 1$ и $p = 0,05$.

Приложение

Таблица 1. - Критические значения контрольного критерия Q (P, n)

n	Q		
	P = 0,90	P = 0,95	P = 0,99
3	0,89	0,94	0,99
4	0,68	0,77	0,89
5	0,56	0,64	0,76
6	0,48	0,56	0,70
7	0,43	0,51	0,64
8	0,48	0,55	0,68
9	0,44	0,51	0,64
10	0,41	0,48	0,60

Таблица 2. - Критические значения критерия Стьюдента

f	Доверительная вероятность			f	Доверительная вероятность		
	P = 0,95	P = 0,99	P = 0,999		P = 0,95	P = 0,99	P = 0,999
1	12,71	63,60		21	2,08	2,83	3,82
2	4,30	9,93	31,60	22	2,07	2,82	3,79
3	3,18	5,84	12,94	23	2,07	2,81	3,77
4	2,78	4,60	8,61	24	2,06	2,80	3,75
5	2,57	4,03	6,86	25	2,06	2,79	3,73
6	2,45	3,71	5,96	26	2,06	2,78	3,71
7	2,37	3,50	5,41	27	2,05	2,77	3,69
8	2,31	3,36	5,04	28	2,05	2,76	3,67
9	2,26	3,25	4,78	29	2,04	2,76	3,66
10	2,23	3,17	4,59	30	2,04	2,75	3,65
11	2,20	3,11	4,44	40	2,02	2,70	3,55
12	2,18	3,06	4,32	50	2,01	2,68	3,50
13	2,16	3,01	4,22	60	2,00	2,66	3,46
14	2,15	2,98	4,14	80	1,99	2,64	3,42
15	2,13	2,95	4,07	100	1,98	2,63	3,39
16	2,12	2,92	4,02	120	1,98	2,62	3,37

17	2,11	2,90	3,97	200	1,97	2,60	3,34
18	2,10	2,88	3,92	500	1,96	2,59	3,31
19	2,09	2,86	3,88	∞	1,96	2,58	3,29
20	2,09	2,85	3,85				
f	p = 0,05	p = 0,01	p = 0,001	f	p = 0,05	p = 0,01	p = 0,001
	Уровень значимости				Уровень значимости		

$t = 1,958788 + 2,429953 / f + 2,189891 / f^2 + 4,630189 / f^3 + 1,398179 / f^9$ при $p = 0,05$;

$t = 2,5638 + 5,49059 / f + 2,72654 / f^2 + 31,2446 / f^3 + 21,6745 / f^{10}$ при $p = 0,01$.

Таблица 3. - Критические значения критерия Фишера

f ₂ - число степеней свободы для меньшей дисперсии	f ₁ - число степеней свободы для большей дисперсии									
	1	2	3	4	5	6	7	8	20	∞
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,88	8,84	8,66	8,53
	34,12	30,81	29,46	28,71	28,24	27,91	27,67	27,49	26,69	26,12
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	3,87	3,67
	13,74	10,92	9,78	9,15	8,75	8,47	8,26	8,10	7,39	6,88
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,87	3,29	3,23	2,93	2,71
	10,56	8,02	6,99	6,42	6,06	5,80	5,62	5,47	4,80	4,31
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,54	2,30
	9,33	6,93	5,95	5,41	5,06	4,82	4,64	4,50	3,86	3,36
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,33	2,07
	8,68	6,36	5,42	4,89	4,56	4,32	4,14	4,00	3,37	2,87
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,12	1,84
	8,10	5,85	4,94	4,43	4,10	3,87	3,70	3,56	2,94	2,42
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	1,93	1,62
	7,56	5,39	4,51	4,02	3,70	3,47	3,30	3,17	2,55	2,01
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	1,75	1,39
	7,08	4,98	4,13	3,65	3,34	3,12	2,95	2,82	2,20	1,60
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,57	1,00

6,63 4,61 3,78 3,32 3,02 2,80 2,64 2,51 1,88 1,00

F для $p = 0,05$ напечатаны жирным шрифтом, а F для $p = 0,01$ - обычным.

Таблица 4. - Критические значения критерия хи-квадрат (χ^2)

f	p = 0,05	p = 0,01	f	p = 0,05	p = 0,01	f	p = 0,05	p = 0,01
1	3,84	6,63	18	28,9	34,8	35	49,8	57,3
2	5,99	9,21	19	30,1	36,2	36	51,0	58,6
3	7,81	11,3	20	31,4	37,6	37	52,2	59,9
4	9,49	13,3	21	32,7	38,9	38	53,4	61,2
5	11,1	15,1	22	33,9	40,3	39	54,6	62,4
6	12,6	16,8	23	35,2	41,6	40	55,8	63,7
7	14,1	18,5	24	36,4	43,0	41	56,9	65,0
8	15,5	20,1	25	37,7	44,3	42	58,1	66,2
9	16,9	21,7	26	38,9	45,6	43	59,3	67,5
10	18,3	23,2	27	40,1	47,0	44	60,5	68,7
11	19,7	24,7	28	41,3	48,3	45	61,7	70,0
12	21,0	26,2	29	42,6	49,6	46	62,8	71,2
13	22,4	27,7	30	43,8	50,9	47	64,0	72,4
14	23,7	29,1	31	45,0	52,2	48	65,2	73,7
15	25,0	30,6	32	46,2	53,5	49	66,3	74,9
16	26,3	32,0	33	47,4	54,8	50	67,5	76,2
17	27,6	33,4	34	48,6	56,1			

$$\chi^2 = 0,1726 + 0,9569f + 2,7115\sqrt{f} \quad \text{при } 1 < f < 30 \text{ и } p = 0,05;$$

$$\chi^2 = 1,9759 + 0,9521f + 3,7070\sqrt{f} \quad \text{при } 1 < f < 30 \text{ и } p = 0,01.$$

Для $f > 30$ справедливы следующие приближения: $\chi^2 = \frac{1}{2}(\sqrt{2f-1} + 1,67)^2$ при $p = 0,05$;

$$\chi^2 = \frac{1}{2}(\sqrt{2f-1} + 2,39)^2 \quad \text{при } p = 0,01.$$

Таблица 5. - Перевод процентов в пробиты

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	2,67	2,95	3,12	3,25	3,36	3,45	3,52	3,59	3,66
10	3,72	3,77	3,82	3,87	3,92	3,96	4,01	4,05	4,08	4,12
20	4,16	4,19	4,23	4,26	4,29	4,33	4,36	4,39	4,42	4,45
30	4,48	4,50	4,53	4,56	4,59	4,61	4,64	4,67	4,69	4,72
40	4,75	4,77	4,80	4,82	4,85	4,87	4,90	4,92	4,95	4,97
50	5,00	5,03	5,05	5,08	5,10	5,13	5,15	5,18	5,20	5,23
60	5,25	5,28	5,31	5,33	5,36	5,39	5,41	5,44	5,47	5,50
70	5,52	5,55	5,58	5,61	5,64	5,67	5,71	5,74	5,77	5,81
80	5,84	5,88	5,92	5,95	5,99	6,04	6,08	6,13	6,18	6,23
90	6,28	6,34	6,41	6,48	6,55	6,64	6,75	6,88	7,05	7,33
	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
99	7,33	7,37	7,41	7,46	7,51	7,58	7,65	7,75	7,88	8,09

Таблица 6. - Перевод пробитов в весовые коэффициенты

Пробиты	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
3	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,3	2,6	2,9	3,2
4	3,5	3,7	3,9	4,1	4,3	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9
5	5,0	4,9	4,8	4,7	4,6	4,5	4,3	4,1	3,9	3,7
6	3,5	3,2	2,9	2,6	2,3	2,0	1,8	1,6	1,4	1,2

Таблица 7. "Рабочие" пробиты для эффектов, равных 0% и 100%

Число животных в группе (n)	0%		100%	
	0%	100%	0%	100%
2	3,85	6,15	12	7,03
3	3,62	6,38	13	7,07
4	3,47	6,53	14	7,10
5	3,36	6,64	15	7,13
6	3,27	6,73	16	7,15
7	3,20	6,80	17	7,18
8	3,13	6,87	18	7,20

9	3,09	6,91	19	2,78	7,22
10	3,04	6,96	20	2,76	7,24
11	3,00	7,00			

203130000-2022

2.3.13.0. Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья содержит сведения об основных статистических подходах к обработке и оценке данных, полученных при проведении испытаний лекарственных средств физическими, физико-химическими и химическими методами анализа.

Задача статистической обработки результатов многократных измерений заключается в нахождении оценки измеряемой величины и доверительного интервала, в котором находится истинное значение. Статистические методы обработки результатов измерений используют для описания полученных данных, наиболее близких к истинному значению, для оценки систематических и случайных погрешностей измерений - результатов испытаний.

Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний, которые могут быть изменчивыми, позволяет научно обосновывать и корректно интерпретировать полученные аналитические данные, а затем на их основе решать ряд прикладных задач, связанных с определением статистической достоверности результатов испытаний лекарственных средств. Правильное применение статистических принципов к аналитическим данным испытаний лекарственных средств возможно при условии, что такие данные собраны, зарегистрированы прослеживаемым образом и не содержат систематических ошибок. Получение таких данных необходимо осуществлять в соответствии с общими фармакопейными [статьями 2.3.14.0](#). Валидация аналитических методик, [2.1.7.1](#). Отбор проб, [2.3.11.0](#). Стандартные образцы. Представленные в настоящей общей фармакопейной статье данные носят информационный характер и не являются исчерпывающими.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

- | | | |
|------|---|--|
| A | - | измеряемая величина; |
| a | - | свободный член линейной зависимости; |
| b | - | угловой коэффициент линейной зависимости; |
| F | - | критерий Фишера; |
| f | - | число степеней свободы; функция плотности вероятности нормального распределения; |
| i | - | порядковый номер варианта; |
| L | - | фактор, используемый при оценке сходимости результатов параллельных определений; |
| m, n | - | объемы выборки; |
| P | - | доверительная вероятность без конкретизации постановки задачи; |

$(P_2), (P_1)$	- доверительная вероятность соответственно при двух- и односторонней постановке задачи;
Q_1, Q_n	- контрольные критерии для идентификации грубых погрешностей;
R	- размах варьирования;
R_c	- общий индекс корреляции (линейной);
r	- (линейный) коэффициент корреляции;
$RSD = s_r \cdot 100\%$	- относительное стандартное отклонение, %;
$R\overline{SD}_x = s_{x_r} \cdot 100\%$	- относительное стандартное отклонение среднего значения, %;
s	- стандартное отклонение;
s_r	- относительное (по отношению к среднему результату) стандартное отклонение;
s^2	- дисперсия;
s_r^2	- относительная дисперсия;
σ^2	- дисперсия генеральной совокупности;
$s_{\bar{x}}$	- стандартное отклонение среднего результата;
$s\overline{x}_r$	- относительное (по отношению к среднему результату) стандартное отклонение среднего результата;
s_{lg}	- логарифмическое стандартное отклонение;
s_{lg}^2	- логарифмическая дисперсия;
$s_{lg}\overline{x}$	- логарифмическое стандартное отклонение среднего результата;
s_0^2, s_b^2, s_a^2	- общая дисперсия и дисперсия коэффициентов линейной зависимости;
t	- критерий Стьюдента;
U	- коэффициент для расчета границ среднего результата гарантии качества испытуемого образца;
x, y	- текущие координаты в уравнении линейной зависимости;
X_i, Y_i	- вычисленные, исходя из уравнения линейной зависимости, значения переменных x и y ;
\bar{x}, \bar{y}	- средние значения выборки (координаты центра линейной зависимости);
x_i, y_i	- i -тая варианта (i -тая пара экспериментальных значений x и y);

$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	- граничные значения доверительного интервала среднего результата;
$x_i \pm \Delta x$	- граничные значения доверительного интервала результата единичного определения;
d или Δ	- разность некоторых величин;
p	- уровень значимости, степень надежности;
Δx	- полуширина доверительного интервала неопределенности единичного определения;
$\Delta\bar{x}$	- полуширина доверительного интервала неопределенности среднего результата;
$\Delta x, r$	- полуширина относительного доверительного интервала неопределенности единичного определения;
$\Delta\bar{x}, r$	- полуширина относительного доверительного интервала неопределенности среднего результата;
$\Delta_{AS,r}$	- суммарная неопределенность анализа;
$\Delta_{FAO,r}$	- неопределенность конечной аналитической операции;
$\Delta_{RS,r}$	- неопределенность аттестации стандартного образца;
$\Delta_{SP,r}$	- неопределенность пробоподготовки;
δ	- относительная величина систематической погрешности;
$\varepsilon, \bar{\varepsilon}$	- относительные неопределенности, соответственно, результата отдельного определения и среднего результата;
μ	истинное значение измеряемой величины;
Σ	- знак суммирования (сумма);
χ^2	- критерий хи-квадрат.

В настоящей общей фармакопейной статье используются некоторые термины, определение которых приведено в общих фармакопейных [статьях 2.3.14.0](#). Валидация аналитических методик и [2.1.7.1](#). Отбор проб.

1. ВЫБОРКА И ОСНОВНЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОДНОРОДНОЙ ВЫБОРКИ

1.1. Выборка

При статистической обработке результатов физических, физико-химических и химических испытаний используют термин "выборка" для обозначения совокупности реально полученных, статистически эквивалентных результатов испытаний (вариант). В качестве такой совокупности можно, например, рассматривать ряд результатов, полученных при параллельных определениях содержания какого-либо вещества (величины x) в однородной по составу пробе. Количество

полученных результатов представляет собой число наблюдений n , образующих выборку, называемых "объемом выборки". Отдельные значения вариант выборки объема n обозначают через x_i ($1 \leq i \leq n$). Упорядоченная в порядке возрастания вариант выборка может быть представлена в виде:

$$x_1; x_2; \dots; x_i; \dots; x_{n-1}; x_n. \quad (1.1)$$

При статистической обработке результатов физических, физико-химических и химических испытаний различают выборку малого ($n \leq 10$) и большого объема ($n \geq 10$). В других случаях статистической обработки результатов выборка "малого объема" может быть определена, как не превышающая 30 ($n \leq 30$).

1.2. Среднее значение, дисперсия, стандартное отклонение

В большинстве случаев среднее значение выборки \bar{x} является наилучшей оценкой истинного значения измеряемой величины μ , если его вычисляют как среднее арифметическое всех вариант:

$$\bar{x} = \frac{\sum_1^n x_i}{n}. \quad (1.2)$$

При этом разброс вариант x_i вокруг среднего значения \bar{x} характеризуется величиной стандартного отклонения s . При количественном определении веществ методами физического, физико-химического и химического анализа величину s часто рассматривают как меру случайной погрешности, свойственной данной методике анализа. Квадрат этой величины s^2 называют дисперсией. Величина дисперсии может рассматриваться как мера прецизионности (сходимости) результатов, представленных в данной выборке. Вычисление величин s и s^2 проводят по [уравнениям \(1.5\) и \(1.6\)](#). Иногда для этого предварительно определяют значения отклонений d_i и число степеней свободы (число независимых вариант) f :

$$d_i = x_i - \bar{x}, \quad (1.3)$$

$$f = n - 1, \quad (1.4)$$

$$s^2 = \frac{\sum_1^n d_i^2}{f} = \frac{\sum_1^n x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{f}, \quad (1.5)$$

$$s = \sqrt{s^2}. \quad (1.6)$$

Стандартное отклонение среднего результата $s_{\bar{x}}$ рассчитывают по уравнению:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}. \quad (1.7)$$

При обработке результатов испытаний лекарственных средств во многих случаях целесообразно использовать относительные (по отношению к \bar{x}) величины, например,

относительное стандартное отклонение s_r относительную дисперсию s_r^2 и относительное стандартное отклонение среднего результата $s_{\bar{x},r}$. Их рассчитывают по формулам:

$$s_r^2 = \frac{S^2}{\bar{x}^2}, \quad (1.5a)$$

$$s_r = \frac{S}{\bar{x}}, \quad (1.6a)$$

$$s_{\bar{x},r} = \frac{s_r}{\sqrt{n}}. \quad (1.7a)$$

Указанные относительные величины в зависимости от решаемой задачи могут выражаться в процентах относительно \bar{x} . В этом случае их часто обозначают RSD и $RSD_{\bar{x}}$, соответственно:

$$RSD = s_r \cdot 100\%, \quad (1.6b)$$

$$RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \cdot 100\%. \quad (1.7b)$$

Относительное стандартное отклонение среднего результата, выраженное в процентах ($RSD_{\bar{x}}$) называют коэффициентом вариации. При обработке результатов испытаний лекарственных средств абсолютные величины обычно используют для прямых, а относительные - для косвенных методов анализа.

Если при измерениях получают логарифмы искомым вариант, среднее значение выборки вычисляют как среднее геометрическое, используя логарифм вариант:

$$\bar{x}_g = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n} = \text{anti} \lg(\lg \bar{x}_g). \quad (1.8)$$

где:

$$\lg \bar{x}_g = \frac{\sum_{i=1}^n \lg x_i}{n}, \quad (1.9)$$

Значения s^2 , s и $s_{\bar{x}}$ в этом случае также рассчитывают, исходя из логарифмов вариант, и обозначают соответственно через s_{\lg}^2 , s_{\lg} , $s_{\lg \bar{x}_g}$.

Пример вычисления среднего значения и дисперсии приведен в [разделе 6.1](#).

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант

Результаты, полученные при статистической обработке выборки, будут достоверными лишь в том случае, если эта выборка однородна, т.е. если варианты, составляющие выборку, не отягощены грубыми погрешностями, допущенными при измерении или расчете. Для принятия решения об исключении таких выпадающих значений вариант, перед окончательным вычислением статистических характеристик проводят проверку однородности выборки, используя

различные подходы в зависимости от объема выборки.

Вместе с тем, следует учитывать, что могут быть такие испытания лекарственных препаратов, которые предусматривают проверку данных каждой из вариантов выборки без предварительной оценки ее однородности и исключения вариант, например, при определении показателя Однородность дозированных единиц в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц, когда должны быть учтены и проанализированы все полученные результаты (значения вариант).

Для проверки однородности выборки и исключения резко выделяющихся, выпадающих, отягощенных грубыми погрешностями, значений вариант используют различные подходы в зависимости от объема выборки. Для проверки однородности выборок малого и большого объема наиболее часто используют следующие подходы.

Подход 1. Проверку однородности выборок малого объема ($n \leq 10$) осуществляют без предварительного вычисления статистических характеристик. С этой целью все значения выборки представляют в виде [\(1.1\)](#) и предполагают, что крайние, граничные значения вариант выборки, то есть, x_1 и x_n , являются выпадающими, отягощенными грубыми погрешностями. Для этих крайних значений выборки рассчитывают значения контрольного критерия для идентификации грубых погрешностей Q , исходя из величины размаха варьирования (размаха вариации) R , то есть разности значений между x_1 и x_n .

$$R = |x_1 - x_n| \text{ для } n = 3 - 7, \text{ (1.10a)}$$

$$R = |x_1 - x_{n-1}| \text{ для } n = 8 - 10, \text{ (1.10б)}$$

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R}, \text{ (1.11a)}$$

$$Q_n = \frac{|x_n - x_{n-1}|}{R}. \text{ (1.11б)}$$

Выборка признается неоднородной, если хотя бы одно из вычисленных значений Q превышает критическое значение контрольного критерия $Q(P, n)$, найденное для доверительной вероятности P ([таблица 1](#) Приложения). Варианты x_1 или x_n , которым соответствует значение $Q > Q(P, n)$, отбрасывают и для полученной выборки уменьшенного объема выполняют новый цикл вычислений по уравнениям [\(1.10\)](#) и [\(1.11\)](#) с целью проверки ее однородности.

Если в исходной выборке следующие значения вариант:

$$|x_1 - x_2| < |x_2 - x_3| \text{ и } |x_n - x_{n-1}| < |x_{n-1} - x_{n-2}|,$$

то [уравнения \(1.11a\)](#) и [\(1.11б\)](#) принимают вид:

$$Q_1 = \frac{|x_2 - x_3|}{R}, \text{ (1.12a)}$$

$$Q_n = \frac{|x_{n-1} - x_{n-2}|}{R}. \text{ (1.12б)}$$

Полученная в конечном счете однородная выборка используется для вычисления \bar{x} , s^2 , s и $S_{\bar{x}}$.

Пример проверки однородности выборки малого объема приведен в [разделе 6.2](#).

Подход 2. Для проверки однородности выборки большого объема ($n > 10$) целесообразно проводить предварительную статистическую обработку всей выборки, полагая ее однородной, и уже затем на основании найденных статистических характеристик решать вопрос о справедливости сделанного предположения об однородности согласно [уравнению \(1.13\)](#).

Вычисляют статистические характеристики \bar{x} , s^2 , s , $S_{\bar{x}}$ для выборки большого объема и проверяют ее однородность. Выборка признается однородной, если для всех вариантов выполняется условие:

$$|d_i| \leq 3 \cdot s. \quad (1.13)$$

Если выборка признана неоднородной, то варианты, для которых $|d_i| > 3 \cdot s$, отбрасывают как отягощенные грубыми погрешностями с доверительной вероятностью $P > 99,0\%$. В этом случае для полученной выборки сокращенного объема повторяют цикл вычислений статистических характеристик по [уравнениям \(1.2\) - \(1.7\)](#) и снова проводят проверку однородности. Вычисление статистических характеристик считают законченным, когда выборка сокращенного объема оказывается однородной.

1.4. Объединение однородных выборок

1.4.1. Объединенная дисперсия и объединенное среднее значение

Если имеется g выборок из одной и той же генеральной совокупности с порядковыми номерами k ($1 \leq k \leq g$), расчет объединенной дисперсии S_p^2 проводят по формуле:

$$\begin{aligned} S_p^2 &= \frac{\sum_{k=1}^{k=g} \sum_{i=1}^{i=n_k} d_{ik}^2}{f_p} = \\ &= \frac{\sum_{k=1}^{k=g} [(n_k - 1) \cdot s_k^2]}{f_p} = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} f_k \cdot s_k^2}{f_p} \end{aligned} \quad (1.14)$$

или для объединенных относительных величин:

$$S_{p,r}^2 = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} f_k \cdot s_{k,r}^2}{f_p}, \quad (1.14a)$$

$$RSD_p^2 = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} f_k \cdot RSD_k^2}{f_p}. \quad (1.14b)$$

При этом объединенное число степеней свободы f_p равно:

$$f_p = \sum_{k=1}^{k=g} f_k = \sum_{k=1}^{k=g} (n_k - 1) \quad (1.15),$$

где: n_k - число вариант в k -той выборке;

f_k - число степеней свободы в k -той выборке;

s_k^2 - дисперсия k -той выборки;

$s_{k,r}^2$ - относительная дисперсия k -той выборки;

d_{ik} - отклонение i -той варианты в k -той выборке.

Если g выборок из одной и той же генеральной совокупности с порядковыми номерами k ($1 \leq k \leq g$) характеризуются выборочными средними значениями \bar{x}_k , полученными из n_k вариант, объединенное среднее значение \bar{x} по всем выборкам рассчитывают по формуле:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} n_k \cdot \bar{x}_k}{\sum_{k=1}^{k=g} n_k} \quad (1.16)$$

Необходимым условием совместной статистической обработки нескольких однородных выборок является отсутствие статистически значимой разницы между отдельными значениями s_k^2 в уравнении (1.14), $s_{k,r}^2$ в уравнении (1.14а) или RSD_k^2 в уравнении (1.14б), т.е. справедливость гипотезы равенства дисперсий. В простейшем случае можно ограничиться сравнением крайних значений s_k^2 с использованием критерия Фишера F . В более общем случае можно использовать критерии Бартлетта и Кохрена.

1.4.2. Критерий Бартлетта

Для проверки гипотезы, что все s_k^2 принадлежат к одной генеральной совокупности, используют выражение, приближенно распределенное как χ^2 :

$$\chi^2 = 2,303 \cdot (f_p \cdot \lg s - \sum_{k=1}^{k=g} f_k \lg s_k^2) \quad (1.17)$$

При этом величины s^2 и f_p рассчитывают по уравнениям (1.14) и (1.15). Найденную таким образом величину χ^2 сравнивают с процентной точкой хи-квадрат распределения $\chi^2(P_1, f_\chi)$ (таблица 5 Приложения). Если имеется g выборок, то число степеней свободы для $\chi^2(P_1, f_\chi)$ берут равным $f_\chi = g - 1$. Проверяемую гипотезу принимают при условии $\chi^2 > \chi^2(P_1, f_\chi)$. В противном случае вычисленное значение χ^2 корректируют по формуле:

$$\chi^2 = \frac{\chi^2}{C} \quad (1.18)$$

где:

$$C = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} (1/f_k) - 1/f_p}{3 \cdot (g-1)} + 1, \quad (1.19)$$

и снова сравнивают с процентной точкой хи-квадрат распределения $\chi^2(P_1, f_\chi)$. Если $\chi^{*2} > \chi^2(P_1, f_\chi)$, то между некоторыми стандартными отклонениями имеются значимые различия. В этом случае необходимо провести анализ имеющихся данных, отбросить одно или несколько значений дисперсии, наиболее сильно отличающихся от остальных, и снова провести тест Бартлетта. Необходимо иметь в виду, что критерий Бартлетта, так же, как критерий Кохрена, очень чувствителен к нарушению требования нормального распределения. Но именно поэтому он может быть весьма полезен при сборе и формировании надежного архива данных о тех или иных аналитических испытаниях.

Описанный критерий Бартлетта применим только при условии, что число степеней свободы у всех объединяемых дисперсий больше 3, т.е. все $f_k > 3$.

1.4.3. Критерий Кохрена

В том случае, когда все объединяемые дисперсии имеют одинаковое число степеней свободы (т.е. $f_1 = f_2 = \dots = f_g = f$) для проверки гипотезы равенства дисперсий (однородности дисперсий) можно применять значительно более простой критерий Кохрена со статистикой:

$$G = \frac{s_{\max}^2}{\sum_{k=1}^{k=g} s_k^2} \cdot (1.20)$$

где

$$s_{\max}^2 = \max(s_k^2).$$

В формулах (1.17) и (1.20) вместо абсолютных величин s_k^2 могут быть использованы относительные величины $s_{r,k}^2$ и RSD_k .

Критические значения критерия Кохрена приведены в таблице 6 Приложения. Для подтверждения гипотезы об однородности дисперсий рассчитанное значение G на выбранном уровне значимости (95% или 99%) не должно превосходить критическое значение ($G_{\text{рассчитанное}} \leq G_{\text{критическое}}$). В противном случае гипотеза равенства дисперсий не может быть принята: формулы (1.15) - (1.17) объединения выборок не являются корректными, наибольшую дисперсию в исследуемом наборе дисперсий считают выбросом.

1.5. Доверительные интервалы и оценка их величины

Если случайная однородная выборка конечного объема n получена в результате последовательных измерений некоторой величины A, имеющей истинное значение μ , то среднее этой выборки \bar{x} следует рассматривать лишь как приближенную оценку величины A. Достоверность этой оценки характеризуется величиной доверительного интервала $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, для

которой с заданной доверительной вероятностью P выполняется условие:

$$(\bar{x} - \Delta\bar{x}) \leq \mu \leq (\bar{x} + \Delta\bar{x}) . (1.21)$$

Данный доверительный интервал не характеризует погрешность определения величины μ , поскольку найденная величина \bar{x} может быть в действительности очень близка к истинному значению μ , которое остается неизвестным. Полученный доверительный интервал характеризует степень неопределенности наших знаний об истинном значении μ величины A по результатам последовательных измерений выборки конечного объема n. Поэтому правильно говорить о "неопределенности результатов анализа", которая характеризуется доверительным интервалом, вместо выражения "погрешность результатов анализа", которое нередко не совсем корректно используется.

Расчет граничных значений доверительного интервала при известном значении стандартного отклонения s или для выборок большого объема проводят по уравнению:

$$(\bar{x} \pm \Delta\bar{x}) = \bar{x} \pm \frac{U(P) \cdot s}{\sqrt{n}} , (1.22a)$$

предполагая, что варианты, входящие в выборку, распределены нормально. Здесь U(P) - табличное значение функции нормального распределения.

Для выборок небольшого объема расчет граничных значений доверительного интервала проводят с использованием критерия Стьюдента, предполагая, что варианты, входящие в выборку, распределены нормально:

$$(\bar{x}_i \pm \Delta\bar{x}) = \bar{x} \pm \frac{t(P, f) \cdot s}{\sqrt{n}} (1.22б)$$

или с использованием относительных величин:

$$1 \pm \frac{\Delta\bar{x}}{\bar{x}} = 1 \pm \Delta\bar{x}_r = 1 \pm \frac{t(P, f) \cdot s_r}{\sqrt{n}} . (1.22в)$$

Здесь t(P, f) - табличное значение критерия Стьюдента (таблица 2 Приложения).

Распределение по критерию Стьюдента t(P, f) является обобщением нормального распределения U(P) и переходит в него при достаточно большом числе степеней свободы f, т.е. $t(P, f) \rightarrow U(P)$. С учетом этого далее для единообразия везде используется более часто употребляемые соотношения (1.22б) и (1.22в), даже в случае выборок достаточно большого объема.

Полуширины относительных доверительных интервалов единичного (Δx_r) и среднего ($\Delta\bar{x}_r$) результатов часто выражают в процентах по отношению к \bar{x} . В этом случае в выражении (1.22в) вместо величины s_r используют RSD, а вместо 1 указывают 100%, т.е.:

$$100 \pm \Delta\bar{x}_r \% = 100 \pm \frac{t(P, f) \cdot RSD}{\sqrt{n}} . (1.22г)$$

Если при измерении одной и той же методикой двух близких значений A были получены две

случайные однородные выборки с объемами n и m , то при $m < n$ для выборки объема m справедливо уравнение:

$$\bar{x}_{(m)} \pm \Delta \bar{x}_{(m)} = \bar{x}_{(m)} \pm \frac{t(P, f_n) \cdot s_n}{\sqrt{m}}, \quad (1.23)$$

где индекс указывает принадлежность величин к выборке объема m или n .

Уравнение (1.23) позволяет оценить величину доверительного интервала среднего $\bar{x}_{(m)}$, найденного, исходя из выборки объема m . Иными словами, доверительный интервал среднего $\bar{x}_{(m)}$ для выборки относительно малого объема m может быть сужен благодаря использованию известных величин $s_{(n)}$ и $t(P, f_n)$, найденных ранее для выборки большего объема n . Более общим подходом является объединение выборок с расчетом объединенного стандартного отклонения и степеней свободы по уравнениям (1.14) - (1.15). Это стандартное отклонение и соответствующий объединенному числу степеней свободы критерий Стьюдента подставляют затем в выражение (1.22г).

Аналогично уравнениям (1.21) - (1.22) определяют доверительный интервал результата отдельного определения. Подставляя $n = 1$ в уравнение (1.22б) или $m = 1$ в уравнение (1.23), получают:

$$x_i \pm \Delta x = x_i \pm t(P, f) \cdot s \quad (1.24)$$

или с использованием относительных величин:

$$\frac{x_i}{\bar{x}} \pm \Delta x, r = \frac{x_i}{\bar{x}} \pm t(P, f) \cdot s_r. \quad (1.24a)$$

Этот интервал является доверительным интервалом результата отдельного определения. Для него с доверительной вероятностью P выполняются взаимосвязанные условия:

$$x_i - \Delta x \leq \mu \leq x_i + \Delta x, \quad (1.25)$$

$$\mu - \Delta x \leq x_i \leq \mu + \Delta x. \quad (1.26)$$

Значения $\Delta \bar{x}$ и Δx из уравнений (1.22б) и (1.24) используют при вычислении относительных неопределенностей отдельной варианты (ε) и среднего результата ($\bar{\varepsilon}$), выражая эти величины в процентах:

$$\varepsilon = \Delta x_r \cdot 100 = \frac{\Delta x}{\bar{x}} \cdot 100\%, \quad (1.27)$$

$$\bar{\varepsilon} = \Delta \bar{x}_r \cdot 100 = \frac{\Delta \bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\%. \quad (1.28)$$

Пример расчета доверительных интервалов в процентах и относительных неопределенностей приведен в разделе 6.3.

Если при измерениях получают логарифмы исходных вариантов, то уравнения (1.22б) и (1.24)

принимают вид:

$$\lg \bar{x} \pm \Delta \lg \bar{x} = \lg \bar{x} \pm \frac{t(P, f) \cdot s_{\lg}}{\sqrt{n}}; \quad (1.29)$$

$$\lg x_i \pm \Delta \lg x_i = \lg x_i \pm t(P, f) \cdot s_{\lg}. \quad (1.30)$$

Потенцирование выражений (1.29) и (1.30) приводит к несимметричным доверительным интервалам для значений \bar{x} и x_i :

$$\text{antilg}(\lg \bar{x} - \Delta \lg \bar{x}) \leq \bar{x} \leq \text{antilg}(\lg \bar{x} + \Delta \lg \bar{x}); \quad (1.31)$$

$$\text{antilg}(\lg x_i - \Delta \lg x_i) \leq x_i \leq \text{antilg}(\lg x_i + \Delta \lg x_i), \quad (1.32)$$

где:

$$\Delta \lg \bar{x} = \frac{t(p, f) \cdot s_{\lg}}{\sqrt{n}}, \quad (1.33)$$

$$\Delta \lg x_i = t(P, f) \cdot s_{\lg}. \quad (1.34)$$

При этом для нижних и верхних границ доверительных интервалов \bar{x} и x относительные неопределенности составляют:

$$\bar{\varepsilon} = \left[\frac{|\text{antilg}(\lg \bar{x} \pm \Delta \lg \bar{x}) - \bar{x}|}{\bar{x}} \right] \cdot 100\%, \quad (1.35a)$$

$$\varepsilon = \left[\frac{|\text{antilg}(\lg x_i \pm \Delta \lg x_i) - x_i|}{x_i} \right] \cdot 100\%. \quad (1.35b)$$

1.5.1. Односторонние и двусторонние доверительные интервалы

Выражения (1.21) - (1.35) характеризуют так называемые "двусторонние" доверительные интервалы. Они основаны на двустороннем t-распределении и широко применяются при оценке правильности и прецизионности методик и представлении результатов. Вместе с тем, при решении некоторых задач, например, при контроле готовой продукции, в частности, при контроле качества лекарственных средств, нередко возникает необходимость использования так называемых "односторонних" доверительных интервалов. Например, для какого-нибудь лекарственного препарата допуски количественного содержания действующего вещества установлены от 90% до 110% от номинального. В процессе анализа получено среднее значение содержания $\bar{x} = 94\%$ от номинального значения. Необходимо решить, не выходит ли доверительный интервал за допуски содержания (90 - 110)%. Очевидно, что в данном случае этот доверительный интервал может выйти за пределы только нижнего допуска (90%), но не верхнего (110%) одновременно. Вопрос о возможности выхода истинной величины μ за пределы верхнего допуска не рассматривают, в связи с его крайне низкой вероятностью. Таким образом, истинное значение μ находится в интервале:

$$(\bar{x} - \Delta\bar{x}) \leq \mu \leq \infty \quad (1.36a)$$

Аналогичное выражение можно записать для случая, когда \bar{x} превышает 100% (например, $\bar{x} = 105\%$):

$$-\infty \leq \mu \leq (\bar{x} + \Delta\bar{x}) \quad (1.36b)$$

Выражения (1.36a) и (1.36b) характеризуют односторонние доверительные интервалы, поскольку величина μ ими ограничивается только с одной стороны. Это отличает их от выражения (1.21), где величина μ ограничивается с обеих сторон.

Существует следующее соотношение между двусторонним (P_2) и односторонним (P_1) критериями Стьюдента:

$$t[P_2, f] = t[(2P_1 - 1)f]. \quad (1.37)$$

В частности, односторонний критерий Стьюдента для вероятности 0,95 (т.е. 95%) совпадает с двусторонним критерием Стьюдента для вероятности 0,90 (т.е. 90%).

Таким образом, P_2 - это вероятность того, что математическое ожидание (или истинное значение) оцениваемой величины находится в двусторонне ограниченных пределах (1.21) - (1.35), а P_1 - это вероятность того, что оно находится в односторонне ограниченных пределах (1.36) - (1.35). Также могут использоваться величины, обозначаемые $(1 - P_2)$ и $(1 - P_1)$, которые характеризуют вероятность того, что математическое ожидание (или истинное значение) оцениваемой величины выходит за вышеуказанные пределы. Во многих случаях такие величины являются более удобными.

1.6. Проверка наличия значимой систематической погрешности

Для решения вопроса о наличии или отсутствии статистически значимой погрешности для выборки объема m , если величина $|\mu - \bar{x}| > 0$, используют критерий Стьюдента, обозначаемый t и рассчитываемый по формуле:

$$t = \frac{|\mu - \bar{x}| \cdot \sqrt{m}}{s} \quad (1.38)$$

или для относительных величин:

$$t = \frac{\left|1 - \frac{\bar{x}}{\mu}\right| \cdot \sqrt{m}}{s_r} \quad (1.38a)$$

Если, например, при $P = 95\%$ и $f = m - 1$, реализуется неравенство:

$$t > t(P, f), \quad (1.39)$$

то полученные данной методикой результаты отягощены систематической погрешностью, относительная величина которой δ может быть вычислена по формуле:

$$\delta = \left| 1 - \frac{\bar{x}}{\mu} \right| \cdot 100\% . (1.40)$$

Статистически значимая систематическая погрешность может быть приемлема для решения поставленной аналитической задачи, если она критически не влияет на принятие решения по результатам анализа.

На статистическую значимость систематической погрешности влияет прецизионность. Вследствие высокой прецизионности систематическая погрешность может оказаться статистически значимой, и наоборот, низкая прецизионность может привести к статистической незначимости систематической погрешности (эффект маскировки).

Предположим, что для методики 1 систематическая погрешность $\delta_1 = 0,74\%$ и стандартное отклонение $s_1 = 1,20\%$, а для методики 2 данные величины имеют значения $\delta_2 = 0,37\%$ и $s_2 = 0,33\%$. За счет худшей прецизионности систематическая погрешность методики 1 оказывается статистически незначимой. Лучшая прецизионность методики 2 приводит к статистической значимости систематической погрешности, несмотря на то, что ее значение меньше в 2 раза, чем у методики 1. Поэтому создается ложное представление о невозможности использования методики 2 для конкретной аналитической задачи, например, количественного определения действующего вещества в лекарственном препарате. В действительности, для данной цели целесообразно использовать именно методику 2.

Таким образом, статистически значимая систематическая погрешность, может быть приемлемой и неприемлемой для решения поставленной аналитической задачи. В связи с этим статистически значимые систематические погрешности, т.е. погрешности, для которых выполняется неравенство (1.39), в дальнейшем оценивают на их практическую значимость.

2. СРАВНЕНИЕ ДВУХ МЕТОДИК АНАЛИЗА ПО ПРЕЦИЗИОННОСТИ

Сравнение двух методик анализа по прецизионности проводят путем выяснения значимости различия выборочных дисперсий анализа этих двух методик. В более общем случае данный подход применяют для оценки значимости различия двух выборочных дисперсий, например, с целью выяснения, можно ли их считать выборочными оценками одной и той же дисперсии генеральной совокупности.

При сравнении прецизионности двух методик анализа с оценками дисперсий s_1^2 и s_2^2 ($s_1^2 > s_2^2$) вычисляют критерий Фишера F:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} . (2.1)$$

Критерий F характеризует при $s_1^2 > s_2^2$ достоверность различия между s_1^2 и s_2^2 .

Вычисленное значение F сравнивают с табличным значением $F(P, f_1, f_2)$, найденным при $P_1 = 99\%$ (таблица 3 Приложения).

Если для вычисленного значения F выполняется неравенство:

$$F > F(P_1, f_1, f_2), (2.2)$$

то различие дисперсий S_1^2 и S_2^2 признается статистически значимым с вероятностью P_1 , что позволяет сделать заключение о более высокой прецизионности второй методики.

Если выполняется неравенство:

$$F \leq F(P_1, f_1, f_2), (2.3)$$

то различие значений S_1^2 и S_2^2 не может быть признано значимым и заключение о различии прецизионности (сходимости) методов сделать нельзя ввиду недостаточного объема информации.

Если

$$F(P_1 = 0,95, f_1, f_2) < F < F(P_1 = 0,99, f_1, f_2), (2.4)$$

то целесообразно провести дальнейшие экспериментальные исследования для методики с лучшей прецизионностью (сходимостью).

При сравнении двух методик анализа результаты статистической обработки могут быть представлены в виде таблицы 2.-1.

Таблица 2.-1. - Данные для сравнительной статистической оценки двух методик анализа по прецизионности

Сравнение методик анализа желательно проводить при $\mu_1 = \mu_2$, $f_1 > 10$ и $f_2 > 10$. Если точные значения μ_1 и μ_2 неизвестны, величины δ и $t_{\text{выч}}$ не определяют.

Если при измерениях получают логарифмы исходных вариантов, то вместо величин μ , \bar{x} и s в таблице 2.-1 приводят величины $1g_{\mu}$, $1g\bar{x}_g$ и s_{lg} . При этом в [графу 8](#) вносят величину Δ_{lgx} , а в [графу 9](#) - максимальное по абсолютной величине значение ε . Аналогичные замены проводят при вычислении t по [уравнению \(1.38\)](#) и F - по [уравнению \(3.1\)](#).

Пример сравнения двух методик анализа по прецизионности приведен в [разделе 6.4](#).

3. СРАВНЕНИЕ СРЕДНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫБОРОК

3.1. Данные для сравнения результатов выборок

Если с помощью данной методики анализа определяют значение некоторой величины A , то для экспериментально полученной однородной выборки объема m рассчитывают значения величин, приведенных в таблице 3.1.-2. Если же для данной методики уже имеются данные для статистической обработки (например, полученные при сравнении методик по прецизионности, таблица 2.-1), то в целях значительного сужения границ доверительного интервала за счет большего числа степеней свободы ([уравнение 1.23](#)) возможно их использование при заполнении [граф 2, 4, 5, 7, 8 и 9](#) таблицы 3.1.-2.

Таблица 3.1.-2. - Данные для сравнения средних результатов выборок

m	f	\bar{x}	s	$s_{\bar{x}}$	P	t(P, f)	Δx	$\Delta \bar{x}$ или $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Если $n \leq 15$, а $\frac{m+n}{n} > 1,5$, величины s и f целесообразно вычислять по [уравнениям \(1.21\)](#) и [\(1.15\)](#).

Во многих случаях проще использовать относительные (по отношению к \bar{x} величины. В этом случае целесообразно использовать данные таблицы 3.1.-3.

Таблица 3.1.-3. - Данные для сравнения средних результатов выборок с использованием относительных величин

m	f	\bar{x}	s	s_r	$s_{\bar{x}r}$	P	t(P, f)	$\Delta \bar{x}_{r,r}$	$\bar{\varepsilon}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Таким образом, на основании [уравнения \(1.21\)](#) для измеряемой величины A при

незначительной систематической погрешности с вероятностью Р выполняется условие:

$$\bar{x} - \Delta\bar{x} \leq A \leq \bar{x} + \Delta\bar{x}, \quad (3.1)$$

т.е., величина А при незначительной систематической погрешности лежит в пределах:

$$A = \bar{x} \pm \Delta\bar{x}. \quad (3.2)$$

или с использованием относительных величин:

$$\frac{A}{\bar{x}} = 1 \pm \Delta\bar{x}_r \quad (3.2a)$$

Если при измерениях получают логарифмы исходных вариантов, в [графе 9](#) таблицы 3.1.-3. приводят величину $\Delta \lg \bar{x}$, а каждую из [граф 3, 9 и 10](#) разбивают на две (а, б). В [графе 3а](#) приводят значение \bar{x}_g , в [графе 3б](#) - значение $\lg \bar{x}_g$, в [графах 9а и 9б](#) - соответственно значения нижней и верхней границ доверительного интервала для \bar{x}_g (уравнения [\(1.31\)](#) и [\(1.32\)](#)). Наконец, в [графе 10](#) приводят максимальное по абсолютной величине значение $\bar{\varepsilon}$ (уравнение [\(1.33а\)](#)).

3.2. Сравнение средних результатов двух выборок

Если в результате измерений одной и той же величины А получены две выборки объема n_1 и n_2 , причем $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$, может возникнуть необходимость проверки статистической достоверности гипотезы:

$$\bar{x}_1 = \bar{x}_2, \quad (3.3)$$

т.е. значимости величины разности $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$.

Такая проверка необходима, например, если величина А определялась двумя разными методиками с целью их сравнения, или, если величина А определялась одной и той же методикой для двух разных объектов, идентичность которых требуется доказать. Для проверки гипотезы [\(3.3\)](#) следует установить, существует ли статистически значимое различие между дисперсиями s_1^2 и s_2^2 . Эта проверка проводится так же, как при сравнении двух методик анализа по воспроизводимости согласно [уравнениям \(2.1\) - \(2.3\)](#).

Рассматривают три случая.

Различие дисперсий s_1^2 и s_2^2 статистически незначимо, когда справедливо неравенство [\(2.3\)](#). В этом случае средневзвешенное значение s^2 , учитывающее не только количество выборок (дисперсий), но и их объем, вычисляют по уравнению [\(1.5\)](#), а дисперсию s_p^2 разности $|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|$ - по уравнению:

$$s_p^2 = \frac{s^2(n_1 + n_2)}{n_1 \cdot n_2}, \quad (3.4)$$

$$s_p = \sqrt{s_p^2} . (3.4a)$$

Далее вычисляют критерий Стьюдента:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_p} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} , (3.5)$$

$$\text{при } f = n_1 + n_2 - 2 . (3.5a)$$

Если при выбранном значении P_2 (например, при $P_2 = 95\%$):

$$t > t(P_2, f), (3.6)$$

то результат проверки положителен: разность $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)$ является значимой и гипотезу $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$ отбрасывают. В противном случае надо признать, что эта гипотеза не противоречит экспериментальным данным.

Различие дисперсий s_1^2 и s_2^2 статистически значимо, когда справедливо неравенство (2.2). Если $s_1^2 > s_2^2$, дисперсию s_1^2 разности $|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|$ находят по уравнению (3.7), а число степеней свободы f' - по уравнению (3.8):

$$s_p^2 = \frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2} ; (3.7)$$

$$f' = (n_1 + n_2 - 2) \left(0,5 + \frac{s_1^2 \cdot s_2^2}{s_1^4 + s_2^4} \right) . (3.8)$$

Следовательно, в данном случае:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_p} = |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| \cdot \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_2 \cdot s_1^2 + n_1 \cdot s_2^2}} . (3.9)$$

Вычисленное по уравнению (3.9) значение t сравнивают с табличным значением $t(P_2, f')$, как это описано выше для первого случая.

Приведенные выше расчеты упрощаются, когда $n_1 \approx n_2$ и $s_1^2 \gg s_2^2$. Тогда в отсутствие систематической погрешности среднее \bar{x}_2 выборки объема n_2 принимают за достаточно точную оценку величины A , т.е. принимают $\bar{x}_2 = \mu$. Справедливость гипотезы $\bar{x}_1 = \mu$, эквивалентной гипотезе (3.3), проверяют с помощью уравнений (1.38) и (1.39), принимая $f_1 = n_1 - 1$. Гипотеза (3.3) отклоняется как статистически недостоверная, если выполняются неравенство (1.39).

Известно точное значение величины A . Если $A = \mu$, проверяют две гипотезы: $\bar{x}_1 = \mu$ и $\bar{x}_2 = \mu$. Проверку выполняют с помощью уравнений (1.38) и (1.39) отдельно для каждой из гипотез. Если обе проверяемые гипотезы статистически достоверны, то следует признать достоверной и гипотезу (3.3). В противном случае гипотеза (3.3) должна быть отброшена.

Если при измерениях получают логарифмы исходных вариантов, при сравнении средних используют величины $\lg \bar{x}_g$, s_{1g}^2 и s_{lg} . В тех случаях, когда разность $|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|$ оказывается значимой, определяют доверительный интервал для разности соответствующих генеральных средних $|\hat{x}_1$ и $\hat{x}_2|$:

$$\begin{aligned} & |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| - t(P, f) \cdot s_p \leq \\ & \leq |\hat{x}_1 - \hat{x}_2| \leq |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| + t(P, f) \cdot s_p \end{aligned} \quad (3.10)$$

Пример сравнения средних результатов двух выборок приведен в [разделе 6.5](#).

4. Расчет и статистическая оценка параметров линейной зависимости

При использовании физических, физико-химических и химических методов анализа для количественного определения веществ непосредственному измерению подвергается некоторая величина y (аналитический сигнал), которая является, как правило, линейной функцией искомой концентрации (количества) x определяемого вещества или элемента. Иными словами, в основе таких методов анализа лежит экспериментально подтвержденная линейная зависимость:

$$y = bx + a, \quad (4.1);$$

где: y - измеряемая величина (измеряемое значение аналитического сигнала);

x - концентрация (количество) определяемого вещества или элемента;

b - угловой коэффициент линейной зависимости;

a - свободный член линейной зависимости.

(Здесь b и a рассматривают как коэффициенты (параметры) линейной регрессии y на x).

Для использования зависимости (4.1) в аналитических целях, т.е. для определения конкретной величины x по измеренному значению y , необходимо заранее найти числовые значения констант b и a , т.е. провести калибровку. Иногда константы зависимости (4.1) имеют тот или иной физический смысл, и их значения должны оцениваться с учетом соответствующего доверительного интервала. Если калибровка проведена и значения констант a и b определены, величину x_i находят по измеренному значению y_i :

$$x_i = \frac{1}{b} y_i - \frac{a}{b}. \quad (4.2)$$

При калибровке величину x рассматривают как аргумент, а величину y - как функцию. Наличие линейной зависимости между x и y не всегда является очевидным, ее наличие целесообразно подтверждать расчетным путем. Для этого по экспериментальным данным, полученным при калибровке, оценивают достоверность линейной связи между x и y с использованием корреляционного анализа и лишь затем рассчитывают значения констант a и b зависимости (6.1) и их доверительные интервалы. В первом приближении судить о достоверности линейной связи между переменными x и y можно по величине линейного коэффициента корреляции (или просто коэффициента корреляции) r , который вычисляют по формуле, исходя из экспериментальных данных:

$$r = \frac{m \sum_1^m x_i y_i - \sum_1^m x_i \sum_1^m y_i}{\sqrt{\left[m \sum_1^m x_i^2 - \left(\sum_1^m x_i \right)^2 \right] \left[m \sum_1^m y_i^2 - \left(\sum_1^m y_i \right)^2 \right]}}. \quad (4.3)$$

Линейный коэффициент корреляции r изменяется в пределах от -1 до +1. Положительные значения r указывают на рост, а негативные - на уменьшение y с ростом x .

Линейный коэффициент корреляции r является частным случаем общего индекса корреляции R_c , который применим также и для нелинейных зависимостей между величинами y и x :

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{s_o^2}{s_y^2}}, \quad (4.3a)$$

где: s_o - остаточное стандартное отклонение (стандартное отклонение линейной зависимости) (уравнение 4.7);

s_y - стандартное отклонение величин y относительно среднего значения \bar{y} (4.15); рассчитывают с использованием уравнения (1.5).

Уравнение (4.3a) в силу своей простоты и наглядности нередко используют вместо уравнения (4.3) в том случае, когда знак коэффициента корреляции не имеет значения.

Чем ближе абсолютная величина $|r|$ к единице, тем менее случайна наблюдаемая линейная зависимость между переменными x и y . Коэффициент корреляции r используют обычно для выявления стохастической взаимосвязи между величинами, функциональная зависимость между которыми может и отсутствовать. Коэффициент корреляции является значимым, если его величина для данной вероятности P и числа степеней свободы f превышает значения, приведенные таблице 4 Приложения. В противном случае нельзя говорить о существовании значимых зависимостей (4.1) - (4.2).

Значимость коэффициента корреляции является обязательным, но не достаточным условием использования уравнений (4.1) - (4.2) для аналитических целей. При статистической обработке результатов физического, физико-химического или химического методов анализа лекарственных средств могут быть использованы линейные зависимости с коэффициентом корреляции $|r| \geq 0,98$ (при соответствии требованиям таблицы 4 Приложения), а при анализе следовых количеств определяемых веществ рассматривают линейные зависимости с коэффициентом корреляции $|r| \geq 0,90$. При столь близких значениях величины $|r|$ к единице формальное подтверждение наличия линейной связи между переменными x и y проводить не следует. Вместе с тем необходимо учитывать, что для различных методов анализа лекарственных средств, требования к линейности метода, могут быть различными.

Коэффициенты a и b и другие характеристики линейной зависимости (4.1) рассчитывают с использованием регрессионного анализа, т.е. методом наименьших квадратов по экспериментально измеренным значениям переменной y для заданных значений аргумента x . Пусть в результате эксперимента найдены представленные в таблице 4.-4. пары значений аргумента x и функции y .

Таблица 4.-4. - Значения аргумента x и функции y

i	x _i	y _i
1	x ₁	y ₁
2	x ₂	y ₂
...
m	x _m	y _m

Тогда, если величины y_1 имеют одинаковую неопределенность (а такое допущение обычно выполняется для достаточно узкого диапазона варьирования величин y_1), то

$$b = \frac{m \sum_1^m x_i y_i - \sum_1^m x_i \sum_1^m y_i}{m \sum_1^m x_i^2 - \left(\sum_1^m x_i \right)^2}, \quad (4.4)$$

$$a = \frac{\sum_1^m y_i - b \sum_1^m x_i}{m}, \quad (4.5)$$

$$f = m - 2. \quad (4.6)$$

Если полученные значения коэффициентов a и b использовать для вычисления значений y по заданным в [таблице 4.-4.](#) значениям аргумента x согласно зависимости [\(4.1\)](#), то вычисленные значения y обозначают через $Y_1, Y_2, \dots, Y_i, \dots, Y_n$. Разброс значений y_i относительно значений Y_i характеризует величина остаточной дисперсии s_0^2 (дисперсии линейной зависимости), которую вычисляют по формуле:

$$s_0^2 = \frac{\sum_1^m (y_i - Y_i)^2}{f} = \frac{\sum_1^m y_i^2 - a \sum_1^m y_i - b \sum_1^m x_i y_i}{f}. \quad (4.7)$$

Для того, чтобы [уравнения \(4.1\) - \(4.2\)](#) адекватно описывали экспериментальные данные, необходимо, чтобы остаточная дисперсия s_0^2 не отличалась значимо по критерию Фишера ([уравнения \(2.1\) и \(2.2\)](#)) от дисперсии прецизионности величин y_1 . Последняя может быть найдена или спрогнозирована из паспортных данных оборудования.

В свою очередь, дисперсии констант b и a находят по уравнениям:

$$s_b^2 = \frac{m s_0^2}{m \sum_1^m x_i^2 - \left(\sum_1^m x_i \right)^2}; \quad (4.8)$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{m} \sum_1^m x_i^2. \quad (4.9)$$

Стандартные отклонения s_b и s_a и величины Δb и Δa , необходимые для оценки доверительных интервалов констант уравнения регрессии, рассчитывают по уравнениям:

$$s_b = \sqrt{s_b^2}; \quad (4.10)$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2}; \quad (4.11)$$

$$\Delta_b = t(P, f) \cdot s_b; \quad (4.12)$$

$$\Delta_a = t(P, f) \cdot s_a. \quad (4.13)$$

Коэффициенты a и b должны значимо отличаться от нуля, т.е. превышать, соответственно, величины Δ_a и Δ_b .

Уравнению (4.1) с константами a и b обязательно удовлетворяет точка с координатами \bar{x} и \bar{y} , называемая центром калибровочного графика:

$$\bar{x} = \frac{\sum_1^m x_i}{m}; \quad (4.14)$$

$$\bar{y} = \frac{\sum_1^m y_i}{m}. \quad (4.15)$$

Наименьшие отклонения значений y_i от значений Y_i наблюдаются в окрестностях центра графика. Стандартные отклонения s_y и s_x величин y и x , рассчитанных соответственно по уравнениям (4.1) и (4.2), исходя соответственно из известных значений x и y , определяют с учетом удаления последних от центра графика:

$$s_y = \sqrt{s_0^2 \left[\frac{1}{m} + \frac{m(x - \bar{x})^2}{b^2 \left[m \sum_1^m x_i^2 - \left(\sum_1^m x_i \right)^2 \right]} \right]}; \quad (4.16)$$

$$s_x = \sqrt{\frac{s_0^2}{b^2} \left[\frac{1}{n_j} + \frac{1}{m} + \frac{m(\bar{y}_j - \bar{y})^2}{b^2 \left[m \sum_1^m x_i^2 - \left(\sum_1^m x_i \right)^2 \right]} \right]}, \quad (4.17)$$

где: \bar{y}_j - среднее значение;

n_j - число вариант y , использованных при определении \bar{y}_j .

При $x = \bar{x}$ и $\bar{y}_j = \bar{y}$ выражения (4.16) и (4.17) принимают вид:

$$s_y = \sqrt{\frac{s_0^2}{m}}; \quad (4.16a)$$

$$s_x = \sqrt{\frac{s_a^2}{b^2} \left[\frac{1}{n_j} + \frac{1}{m} \right]}. \quad (4.17a)$$

С учетом значений s_y и s_x могут быть найдены значения величин Δy и Δx :

$$\Delta y = s_y \cdot t(P, f); \quad (4.18)$$

$$\Delta x = s_x \cdot t(P, f). \quad (4.19)$$

Значения s_x и Δx , найденные при $n_j = 1$, являются характеристиками прецизионности аналитической методики, если x - концентрация (количество), а y - функция x .

Обычно результаты статистической обработки по методу наименьших квадратов сводят в таблицу (таблица 4.-5).

Таблица 4.-5. - Результаты статистической обработки экспериментальных данных, полученных при изучении линейной зависимости $y = bx + a$

Примечания:

1. Если целью экспериментальной работы являлось определение констант b и a , [графы 11, 12 и 13](#) таблицы не заполняют.
2. Если $y = b \cdot l_{gx} + a$, вычисления, описанные в настоящем разделе, выполняют с использованием [уравнений \(1.8\), \(1.9\), \(1.29\) - \(1.32\)](#).

5. РАСЧЕТ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ФУНКЦИИ НЕСКОЛЬКИХ СЛУЧАЙНЫХ ПЕРЕМЕННЫХ

Описанные в [разделах 1 - 4](#) настоящей общей фармакопейной статьи расчеты доверительных интервалов результатов методик анализа применимы лишь в том случае, если измеряемая величина (концентрация, содержание и т.д.) является функцией только одной случайной переменной. Однако большинство методик количественного определения при испытании лекарственных средств методами физического, физико-химического и химического анализа являются косвенными, то есть используют стандартные образцы. Следовательно, измеряемая величина является функцией, как минимум, двух случайных переменных - аналитических сигналов (оптическая плотность или поглощение, высота или площадь пика и т.д.) испытуемого и стандартного образцов. Кроме того, нередко возникает проблема прогнозирования неопределенности аналитической методики, состоящей из нескольких стадий (взвешивание, разведение, конечная аналитическая операция), каждая из которых является по отношению к другой случайной величиной.

Таким образом, возникает общая проблема оценки неопределенности косвенно измеряемой величины, зависящей от нескольких измеряемых величин, в частности, как рассчитывать неопределенность всей аналитической методики, если известны неопределенности отдельных ее составляющих (стадий).

Если измеряемая на опыте величина y является функцией n независимых случайных величин x_i , то есть:

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (5.1)$$

и число степеней свободы величин x_i одинаково или достаточно велико (> 30 , чтобы можно было применять статистику Гаусса, а не Стьюдента), то дисперсия величины y связана с дисперсиями величин x_i соотношением (правило распространения неопределенностей):

$$s_y^2 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \cdot s_{x_i}^2. \quad (5.2)$$

Однако на практике степени свободы величин x_i обычно невелики и неравны друг другу. Кроме того, обычно интерес представляют не сами дисперсии (стандартные отклонения), а доверительные интервалы, рассчитать которые, используя [уравнение \(5.2\)](#), при небольших и неодинаковых степенях свободы невозможно. Поэтому для расчета неопределенности величины $y(\Delta_y)$ предложены различные подходы, среди которых можно выделить два основных: линейная модель и подход Уэлча - Сатертуэйта.

5.1. Линейная модель

Если случайные переменные x_i статистически независимы, то доверительный интервал функции Δ_y связан с доверительными интервалами переменных Δ_{x_i} соотношением (доверительные интервалы берутся для одной и той же вероятности):

$$\Delta_y^2 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 \cdot \Delta_{x_i}^2. \quad (5.3)$$

Данное выражение является обобщением соотношения (5.2).

При испытании лекарственных средств методами физического, физико-химического и химического методами анализа измеряемая величина y представляет собой обычно произведение или частное случайных и постоянных величин (масс навесок, разведений, поглощений или площадей пиков и т.д.), т.е. (K - некая константа):

$$y = \frac{K \cdot x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_m}{x_{m+1} \cdot x_{m+2} \cdot \dots \cdot x_n}. \quad (5.4)$$

В этом случае соотношение (4.2) принимает вид:

$$\Delta_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n \Delta_{x_i,r}^2, \quad (5.5)$$

где использованы относительные доверительные интервалы.

Соотношение (5.4) применимо при любых (разных) степенях свободы (в том числе и бесконечных) для величин x_i . Его преимуществом является простота и наглядность. Использование абсолютных доверительных интервалов приводит к гораздо более громоздким выражениям, поэтому рекомендуется использовать относительные величины.

При проведении испытаний лекарственных средств в суммарной неопределенности ($\Delta_{AS,r}$) анализа обычно всегда можно выделить такие типы неопределенностей: неопределенность пробоподготовки ($\Delta_{SP,r}$), неопределенность конечной аналитической операции ($\Delta_{FAO,r}$) и неопределенность аттестации стандартного образца ($\Delta_{RS,r}$). Величина $\Delta_{RS,r}$ обычно мала, поэтому в приведенном выражении она не использована. Учитывая это, а также то, что анализ проводится и для испытуемого раствора (индекс "smp"), и для раствора сравнения (индекс "st"), выражение (5.5) можно представить в виде:

$$\Delta_{AS,r} = \sqrt{[(\Delta_{sp,r}^{smp})^2 + (\Delta_{sp,r}^{st})^2] + [(\Delta_{FAO,r}^{smp})^2 + (\Delta_{FAO,r}^{st})^2]}. \quad (5.6)$$

При этом каждое из слагаемых рассчитывают из входящих в него компонентов по уравнению (5.5).

Если число степеней свободы величин x_i одинаково или достаточно велико (> 30), выражение (5.5) дает:

$$s_{y,r}^2 = \sum_{i=1}^n s_{x_i,r}^2, \quad (5.7)$$

Это же соотношение получают при тех же условиях и из выражения (5.2).

5.2. Подход Уэлча - Сатертуэйта

В этом подходе дисперсию величины $y(S_y^2)$ рассчитывают по соотношению (5.2), не обращая внимания на различие в степенях свободы (v_i) величин x_i . Для полученной дисперсии S_y^2 рассчитывают некое "эффективное" число степеней свободы v_{eff} (которое обычно является дробным), на основе которого затем по таблицам для заданной вероятности находят интерполяцией значения критерия Стьюдента. На основе его далее рассчитывают обычным путем доверительный интервал величины $y(\Delta_y)$:

$$v_{eff} = \frac{s_y^4}{\sum_{i=1}^n \frac{\left(\frac{\partial f}{\partial x_i}\right)^4 \cdot s_{xi}^4}{v_i}} \quad (5.8)$$

Для определения величины y обычно выполняется уравнение (5.4). В этом случае в подходе Уэлча - Сатертуэйта соотношение (5.2) переходит в выражение (5.7), и соотношение (5.8) принимает более простой вид:

$$v_{eff} = \frac{s_{y,r}^4}{\sum_{i=1}^n \frac{s_{xi,r}^4}{v_i}} \quad (5.9)$$

Здесь величину $s_{y,r}^4$ рассчитывают из соотношения (4.7).

Подход Уэлча - Сатертуэйта обычно дает более узкие доверительные интервалы, чем линейная модель. Однако он гораздо сложнее в применении и не позволяет выделить так просто неопределенности разных этапов (с последующими рекомендациями по их минимизации), как линейная модель в форме выражения (5.6).

При прогнозе неопределенности анализа используют генеральные величины (с бесконечным числом степеней свободы). В этом случае подход Уэлча - Сатертуэйта совпадает с линейной моделью.

Пример расчета неопределенности функции нескольких переменных приведен в разделе 6.6.

6. ПРИМЕРЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЙ

6.1. Вычисление среднего значения и дисперсии

При количественном определении действующего вещества в образце лекарственного препарата, были получены данные, указанные в таблице 6.1.-6.

Таблица 6.1.-6.

действующего вещества в образце	1	2	3	4	5
$x_i, \%$	9,52	9,55	9,83	10,12	10,33

$$n = 5; f = n - 1 = 5 - 1 = 4.$$

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \frac{9,52 + 9,55 + 9,83 + 10,12 + 10,33}{5} = 9,87.$$

$$d_i = |x_i - \bar{x}| = |x_i - 9,87|,$$

т.е.

$$d_{i=1} = |9,52 - 9,87| = 0,35 \text{ и т.д. до } i = 5.$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{f} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2}{f} = \frac{(9,52^2 + 9,55^2 + 9,83^2 + 10,12^2 + 10,33^2) - 5 \cdot 9,87^2}{4} = 0,1252$$

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0,1252} = 0,3538;$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}} = \frac{0,3538}{9,87} = 0,03585;$$

$$RSD = s_r \cdot 100\% = 3,59\% ;$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0,3538}{\sqrt{5}} = 0,1582;$$

$$s_{\bar{x},r} = \frac{s_r}{\sqrt{n}} = \frac{0,03585}{\sqrt{5}} = 0,01603;$$

$$RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \cdot 100\% = 1,60\% .$$

6.2. Проверка однородности выборки малого объема

При количественном определении действующего вещества в каждой из девяти ($n = 9$) выборок лекарственного препарата были получены данные, указанные в таблице 6.2.-7. (в порядке возрастания).

Таблица 6.2.-7.

Содержание действующего вещества	Порядковый номер варианты i								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
$x_i, \%$	0,62	0,81	0,83	0,86	0,87	0,90	0,94	0,98	0,99

По уравнениям (1.106) и (1.11а) находим:

$$R = |x_1 - x_{n-1}| = |0,62 - 0,98| = 0,36;$$

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R} = \frac{|0,62 - 0,81|}{0,36} = 0,53.$$

По таблице 1 Приложения находим:

$$Q(9; 95\%) = 0,46 < Q_1 = 0,53;$$

$$Q(9; 99\%) = 0,55 > Q_1 = 0,53.$$

Следовательно, гипотеза о том, что значение $x_1 = 0,62$ должно быть исключено из рассматриваемой совокупности результатов измерений как отягощенное грубой погрешностью, может быть принята с доверительной вероятностью 95%, но должна быть отвергнута, если выбранное значение доверительной вероятности равно 99%.

6.3. Вычисление доверительных интервалов и неопределенностей измерений

При определении количественного содержания действующего вещества в образце активной фармацевтической субстанции были получены данные ($n = 10$), указанные в таблице 6.3.-8.

Таблица 6.3.-8.

Содержание действующего вещества	Порядковый номер варианты i									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$x_i, \%$	49,80	49,83	49,87	49,87	49,92	50,01	50,05	50,06	50,10	50,11

Расчеты по уравнениям (1.2), (1.4), (1.5), (1.6) дали следующие результаты:

$$\bar{x} = 49,96; f = 9; s^2 = 0,01366;$$

$$s = 0,1169; s_{\bar{x}} = 0,03696.$$

Доверительные интервалы результата отдельного определения и среднего результата при $P_2 = 90\%$ получаем согласно (1.24) и (1.22):

$$\begin{aligned} x_i \pm \Delta x &= x_i \pm t(P, f) \cdot s = x_i \pm t(90\%, 9) \cdot s = \\ &= x_i \pm 1,83 \cdot 0,1169 = x_i \pm 0,21 \end{aligned} ;$$

$$\begin{aligned}\bar{x} \pm \Delta\bar{x} &= \bar{x} \pm \frac{t(P, f) \cdot s}{\sqrt{n}} = \\ &= 49,96 \pm \frac{1,83 \cdot 0,1169}{\sqrt{10}} = 49,96 \pm 0,07\end{aligned}$$

Тогда относительные неопределенности ε и $\bar{\varepsilon}$, согласно (1.27) и (1.28), равны:

$$\varepsilon = \frac{\Delta x}{\bar{x}} \cdot 100\% = \frac{0,21}{49,96} \cdot 100\% = 0,42\% ;$$

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta\bar{x}}{\bar{x}} \cdot 100\% = \frac{0,07}{49,96} \cdot 100\% = 0,14\% .$$

Обозначая истинное содержание действующего вещества в активной фармацевтической субстанции через μ , можно считать, что с 90% доверительной вероятностью справедливы неравенства:

$$\mu - 0,21 \leq x_i \leq \mu + 0,21 ;$$

$$x_i - 0,21 \leq \mu \leq x_i + 0,21 \quad (\text{при любом } i);$$

$$\mu - 0,07 \leq \bar{x} \leq \mu + 0,07 ; \quad \bar{x} - 0,07 \leq \mu \leq \bar{x} + 0,07 \quad (\text{при } n = 10).$$

6.4. Сравнение двух методик анализа по прецизионности

Пусть для двух выборок аналитических данных (1 и 2), характеризующих, например, различные методики анализа, получены данные для статистической обработки, приведенные в [графах 1 - 10](#) таблицы 6.4.-9.

Таблица 6.4.-9.

Номер выборки	μ	f	\bar{x} , %	s	P_2 , %	$t(P_2, f)$ (табл.)	Δx	ε	$t_{\text{выч}}$	F ($P_1, f_1,$ f_2) (табл.) при P = 99%	$F_{\text{выч}}$	8
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	100	20	100,13	0,464	95	2,09	0,97	0,97	1,28	3,36	17,92	-
2	100	15	98,01	0,110	95	2,13	0,23	0,24	72,36	3,36	17,92	1,99

Для заполнения графы 10 вычисляем значения $t_{\text{выч}(1)}$ и $t_{\text{выч}(2)}$:

$$t_{\text{выч}(1)} = \frac{|\mu - \bar{x}_1| \sqrt{m_1}}{s_1} = \frac{|100 - 100,13| \cdot \sqrt{20+1}}{0,464} = 1,28;$$

$$t_{\text{выч}(2)} = \frac{|\mu - \bar{x}_2| \sqrt{m_2}}{s_2} = \frac{|100 - 98,01| \cdot \sqrt{15+1}}{0,110} = 72,36.$$

Поскольку $t_{\text{выч}(1)} = 1,28 < t_1(95\%, 20) = 2,09$, гипотеза $|\mu_1 - \bar{x}_2| \neq 0$ может быть отвергнута, что позволяет считать результаты выборки 1 свободными от систематической ошибки.

Напротив, поскольку $t_{\text{выч}(2)} = 72,36 \gg t_2(95\%, 15) = 2,13$, гипотезу $|\mu_2 - \bar{x}_2| \neq 0$ приходится признать статистически достоверной, что свидетельствует о наличии систематической ошибки в результатах выборки 2. В [графу 13](#) вносим вычисленное значение δ_2 :

$$\delta_2 = \frac{|\mu_1 - \bar{x}_1|}{\mu} \cdot 100\% = \frac{|100 - 98,01|}{100} \cdot 100\% = 1,99\%.$$

Заполним [графы 11](#) и [12](#):

$$F(99\%; 20; 15) = 3,36;$$

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = \frac{0,215}{0,012} = 17,92;$$

$$F = 17,92 \gg F(99\%; 20; 15) = 3,36.$$

Следовательно, при $P_1 = 99\%$ гипотезу о различии дисперсий s_1^2 и s_2^2 следует признать статистически достоверной.

Выводы:

- результаты, полученные при использовании первой методики, являются правильными, т.е. они неотягощены систематической погрешностью;

- результаты, полученные при использовании второй методики, отягощены систематической погрешностью;

- по прецизионности вторая методика существенно превосходит первую методику.

6.5. Сравнение средних результатов двух выборок

При определении содержания действующего вещества в двух образцах лекарственного препарата, произведенных по разной технологии, получены данные для статистической обработки средних результатов, приведенные в таблице 6.5.-10. Требуется определить, является ли первый образец по данному показателю лучшим в сравнении со вторым образцом.

Таблица 6.5.-10.

N образца	n	f	\bar{x} , %	s	$s_{\bar{x}}$	P ₂ , %	t(P ₂ , f)	Δx	$\Delta \bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	8	7	99,10	0,50	0,18	95	2,36	1,18	0,42	0,42
2	6	5	98,33	0,56	0,23	95	2,57	1,44	0,59	0,60

Поскольку

$$F = \frac{s_2^2}{s_1^2} = \frac{0,31}{0,25} = 1,24 < F(99\%, 5, 7) = 7,46,$$

то согласно неравенству (2.3) статистически достоверное различие величин s_1^2 и s_2^2 отсутствует.

Следовательно, гипотеза $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$ (3.3) проверяется с помощью уравнений (1.5), (1.7), (3.4) и (3.5).

$$s = \frac{\sum_{k=1}^{k=g} [(n_k - 1) \cdot s_k^2]}{\sum_{k=1}^{k=g} (n_k - 1)} = \frac{f_1 s_1^2 + f_2 s_2^2}{f_1 + f_2} =$$

$$= \frac{7 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,31}{7 + 5} = 0,275$$

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0,275} = 0,524.$$

$$s_p^2 = \frac{s^2(n_1 + n_2)}{n_1 \cdot n_2} = \frac{0,275(8 + 6)}{8 \cdot 6} = 0,0802;$$

$$s_p = \sqrt{s_p^2} = \sqrt{0,0802} = 0,283.$$

$$f = n_1 + n_2 - 2 = 8 + 6 - 2 = 12.$$

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_p} = \frac{|99,10 - 98,33|}{0,283} = 2,72.$$

$$t = 2,72 > t(95\%; 12) = 2,18.$$

$$t = 2,72 < t(99\%; 12) = 3,08.$$

Следовательно, с доверительной вероятностью $P_2 = 95\%$ гипотеза $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ может быть принята (т.е. первый образец лучше второго по содержанию действующего вещества). Однако с доверительной вероятностью $P_2 = 99\%$ принять эту гипотезу нельзя из-за недостатка информации.

Если гипотеза $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$ принята, то определяют доверительный интервал разности генеральных средних \hat{x}_1 и \hat{x}_2 (уравнение (3.10)):

$$\begin{aligned} |\bar{x}_1 - \bar{x}_2| - t(P, f) \cdot s_p &\leq |\hat{x}_1 - \hat{x}_2| \leq \\ &\leq |\hat{x}_1 - \hat{x}_2| + t(P, f) \cdot s_p \quad ; \\ (P_2 = 95\%; f = 12) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} |99,10 - 98,33| - 2,18 \cdot 0,283 &\leq \hat{x}_1 - \hat{x}_2 \leq \\ &\leq |99,10 - 98,33| + 2,18 \cdot 0,283, \quad . \\ 0,15 &\leq \hat{x}_1 - \hat{x}_2 \leq 1,39 \end{aligned}$$

6.6. Расчет неопределенности результатов анализа лекарственных препаратов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

В таблетке со средней массой 0,50 г содержание вещества А составляет 0,050 г. Для количественного определения вещества А методом высокоэффективной жидкостной хроматографии готовили испытуемый раствор: навеску $m = 0,5052$ г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем раствора растворителем до метки. Параллельно готовили раствор сравнения: 0,0508 г стандартного образца поместили в мерную колбу на 50 мл и довели объем раствора растворителем до метки. Поочередно хроматографировали испытуемый раствор и раствор сравнения, получая по 5 хроматограмм. Площади полученных пиков представлены в таблице 6.6.-11.

Таблица 6.6.-11.

Наименование раствора	Площади пиков (S и S _{st}) для хроматограммы N				
	1	2	3	4	5
Испытуемый раствор	13957605	13806804	13924245	13715195	14059478
Раствор сравнения	14240777	14102192	14316388	14205217	14409585

6.6.1. Конечная аналитическая операция

Рассчитывают средние значения, содержание вещества А в одной таблетке и относительные стандартные отклонения площадей пиков для испытуемого раствора и раствора сравнения в конечной аналитической операции.

Средние значения площадей пиков:

- испытуемый раствор:

$$(13957605 + 13806804 + 13924245 + 13715195 + 14059478) / 5 = 13892665.$$

S_{st} раствор сравнения:

$$(14240777 + 14102192 + 14316388 + 14205217 + 14409585) / 5 = 14254832.$$

Содержание анализируемого вещества А в граммах в пересчете на среднюю массу таблетки:

$$A = \frac{S \cdot m \cdot 50 \cdot 0,5}{S_{st} \cdot m_{st} \cdot 50} =$$
$$= \frac{13892665 \cdot 0,0508 \cdot 50}{14254832 \cdot 0,5052 \cdot 50} \cdot 0,5 = 0,0490$$

Относительные стандартные отклонения площадей пиков:

- испытуемый раствор:

$$RSD = \frac{100}{13892665} \times$$
$$\sqrt{\frac{(13957605 - 13892665)^2 +$$
$$+(13806804 - 13892665)^2 +$$
$$+(13924245 - 13892665)^2 +$$
$$+(13715195 - 13892665)^2 +$$
$$+(14059478 - 13892665)^2}{4}} = 0,97\%$$

- аналогично для раствора сравнения:

$$RSD_{st} = 0,81\%.$$

6.6.2. Суммарная неопределенность пробоподготовки $\Delta_{SP,r}$

Неопределенности:

- неопределенность для мерной колбы вместимостью 50 мл - не более 0,17%;

- неопределенность взвешивания на аналитических весах - не более 0,2 мг (0,0002 г), что составляет:

$$\frac{100 \cdot 0,0002}{0,5052} = 0,04\% \text{ для испытуемого образца;}$$

$$\frac{100 \cdot 0,0002}{0,0508} = 0,39\% \text{ для стандартного образца.}$$

Данные неопределенности можно считать доверительными интервалами для вероятности 95%.

Суммарную неопределенность пробоподготовки рассчитывают по формуле (5.5):

$$\Delta_{SP,r} = \sqrt{(0,04^2 + 0,39^2) + (0,17^2 + 0,17^2)} = 0,46\% .$$

Приведенный расчет является корректным для обоих подходов - линейной модели и подхода Уэлча - Сатертуэйта, поскольку число степеней свободы для каждого члена здесь бесконечно, то используется статистика Гаусса.

6.6.3. Расчет суммарной неопределенности анализа $\Delta_{As,r}$

Данный расчет различен для линейной модели и подхода Уэлча - Сатертуэйта.

6.6.3.1. Линейная модель

Общий случай. Рассчитывают неопределенности конечной аналитической операции $\Delta_{FAO,r}$ для испытуемого раствора и раствора сравнения. При расчете доверительных интервалов используют односторонний коэффициент Стьюдента для вероятности 95% (равен 90% для двустороннего распределения), который для числа степени свободы (5 - 1 = 4) равен 2,13. Доверительные интервалы рассчитывают для среднего из 5 результатов, поэтому в знаменателе ставим $\sqrt{5}$:

- для испытуемого:

$$\begin{aligned}\Delta_{FAO,r}^{smp} &= \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%, 4) \cdot RSD = \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 2,13 \cdot 0,97 = 0,92\%\end{aligned}$$

- для стандартного:

$$\begin{aligned}\Delta_{FAO,r}^{smp} &= \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%, 4) \cdot RSD = \\ &= \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 2,13 \cdot 0,81 = 0,77\%\end{aligned}$$

Суммарная неопределенность конечной аналитической операции:

$$\begin{aligned}\Delta_{FAO,r} &= \sqrt{(\Delta_{FAO,r}^{smp})^2 + (\Delta_{FAO,r}^{st})^2} = \\ &= \sqrt{0,92^2 + 0,77^2} = 1,2\%\end{aligned}$$

Используя уравнение (5.7), рассчитывают суммарную неопределенность анализа $\Delta_{As,r}$:

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{0,46^2 + 1,20^2} = 1,29\%$$

Использование объединенного стандартного отклонения.

Суммарную неопределенность анализа можно уменьшить за счет использования объединенного стандартного отклонения для конечной аналитической операции. Для этого нужно учесть, что RSD и RSD_{st} являются выборочными величинами одной и той же генеральной совокупности. Проверяют вначале по Фишеру гипотезу о равенстве дисперсий:

$$\frac{RSD}{RSD_{st}^2} = \frac{0,97^2}{0,81^2} =$$

$$= 1,434 < 6,388 - F(P_1 - 95\%; 4, 4)$$

Как видно, расчетное значение отношения дисперсий гораздо ниже табличного значения F-критерия на 95% уровне значимости. Поэтому можно принять гипотезу о равенстве дисперсий и принять формулы [подраздела 1.4.](#) настоящей общей фармакопейной статьи для объединения выборок.

Рассчитывают объединенное стандартное отклонение по уравнению:

$$RSD_{tot} = \sqrt{(0,97^2 + 0,81^2) / 2} = 0,89\% .$$

RSD_{tot} имеет число степеней свободы $2 - (5 - 1) = 8$. Коэффициент Стьюдента для данного числа степеней свободы и односторонней вероятности 0,95 равен 1,86. Тогда доверительные интервалы результатов конечной аналитической операции для испытуемого и стандартного растворов будут равны:

$$\Delta_{FAO,r}^{smp} = \Delta_{FAO,r}^{st} = \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot t(90\%; 8) \cdot RSD =$$

$$= \frac{1}{\sqrt{5}} \cdot 1,86 \cdot 0,89 = 0,74\%$$

Суммарная неопределенность конечной аналитической операции равна:

$$\Delta_{FAO,r} = \sqrt{(\Delta_{FAO,r}^{smp})^2 + (\Delta_{FAO,r}^{st})^2} =$$

$$= \sqrt{0,74^2 + 0,74^2} = 1,05\%$$

Используя уравнение [\(5.7\)](#) рассчитывают суммарную неопределенность анализа $\Delta_{As,r}$:

$$\Delta_{As,r} = \sqrt{0,46^2 + 1,05^2} = 1,15\% .$$

Как видно, данная величина меньше величины, полученной для обычного случая (1,29%).

6.6.3.2. Подход Уэлча - Сатертуэйта

Находят стандартное отклонение пробоподготовки из доверительного интервала $\Delta_{SP,r} = 0,83\%$, используя коэффициент Гаусса 1,65 для односторонней вероятности 0,95 (поскольку число степеней свободы бесконечно, как для генеральной совокупности):

$$S_{SP,r} = \frac{0,39}{1,65} = 0,24\% .$$

Из соотношения [\(5.5\)](#) найденное стандартное отклонение всей аналитической методики RSD^2 и $(RSD^{st})^2$ делят на 5, как для дисперсий среднего результата:

$$S_{As,r} = \sqrt{S_{SP,r}^2 + \frac{1}{5}[RSD^2 + (RSD^{st})^2]} =$$

$$= \sqrt{0,24 + \frac{1}{5} \cdot [0,97^2 + 0,81^2]} = 0,61$$

Находят эффективное число степеней свободы v_{eff} . При этом для RSD и RSDst число степеней свободы равно 5 - 1 = 4, а для $S_{SP,r}$ - бесконечность.

$$v_{eff} = \frac{S_{As,r}^4}{\frac{S_{Sp,r}^4}{\infty} + \frac{RSD^4}{5^2 \cdot 4} + \frac{(RSD^{st})^4}{5^2 \cdot 4}} =$$

$$= \frac{0,61^4}{0 + \frac{1}{100} \cdot (0,97^4 + 0,81^4)} = 10,5$$

Находят коэффициент Стьюдента для числа степеней свободы 10,5 и односторонней вероятности 0,95 методом интерполяции - это 1,81. Тогда доверительный интервал всей аналитической методики будет:

$$\Delta_{As,r} = 1,77 \cdot 0,61 = 1,10\%$$

Таким образом, рассчитанный доверительный интервал по подходу Уэлча - Сатертуэйта (1,10%) получается меньше, чем для обычного случая и для линейной модели (1,29% и 1,15% соответственно).

Приложение

Таблица 1. - Критические значения контрольного критерия Q (P_1, n)

n	Q		
	P = 90%	P = 95%	P = 99%
3	0,89	0,94	0,99
4	0,68	0,77	0,89
5	0,56	0,64	0,76
6	0,48	0,56	0,70
7	0,43	0,51	0,64
8	0,40	0,48	0,58

9

0,38

0,46

0,55

Таблица 2. - Критические значения критерия Стьюдента

f	Доверительная вероятность			f	Доверительная вероятность		
	P = 95%	P = 99%	P = 99,9%		P = 95%	P = 99%	P = 99,9%
1	12,71	63,60		21	2,08	2,83	3,82
2	4,30	9,93	31,60	22	2,07	2,82	3,79
3	3,18	5,84	12,94	23	2,07	2,81	3,77
4	2,78	4,60	8,61	24	2,06	2,80	3,75
5	2,57	4,03	6,86	25	2,06	2,79	3,73
6	2,45	3,71	5,96	26	2,06	2,78	3,71
7	2,37	3,50	5,41	27	2,05	2,77	3,69
8	2,31	3,36	5,04	28	2,05	2,76	3,67
9	2,26	3,25	4,78	29	2,04	2,76	3,66
10	2,23	3,17	4,59	30	2,04	2,75	3,65
11	2,20	3,11	4,44	40	2,02	2,70	3,55
12	2,18	3,06	4,32	50	2,01	2,68	3,50
13	2,16	3,01	4,22	60	2,00	2,66	3,46
14	2,15	2,98	4,14	80	1,99	2,64	3,42
15	2,13	2,95	4,07	100	1,98	2,63	3,39
16	2,12	2,92	4,02	120	1,98	2,62	3,37
17	2,11	2,90	3,97	200	1,97	2,60	3,34
18	2,10	2,88	3,92	500	1,96	2,59	3,31
19	2,09	2,86	3,88	∞	1,96	2,58	3,29
20	2,09	2,85	3,85				
f	p = 0,05	p = 0,01	p = 0,001	f	p = 0,05	p = 0,01	p = 0,001
Уровень значимости				Уровень значимости			

Таблица 3. - Критические значения критерия Фишера

f_2 - число
степеней
свободы для

f_1 - число степеней свободы для большей дисперсии

меньшей дисперсии										
	1	2	3	4	5	6	7	8	20	∞
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,88	8,84	8,66	8,53
	34,12	30,81	29,46	28,7 1	28,24	27,91	27,67	27,49	26,69	26,12
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	3,87	3,67
	13,74	10,92	9,78	9,15	8,75	8,47	8,26	8,10	7,39	6,88
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,87	3,29	3,23	2,93	2,71
	10,56	8,02	6,99	6,42	6,06	5,80	5,62	5,47	4,80	4,31
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,54	2,30
	9,33	6,93	5,95	5,41	5,06	4,82	4,64	4,50	3,86	3,36
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,33	2,07
	8,68	6,36	5,42	4,89	4,56	4,32	4,14	4,00	3,37	2,87
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,12	1,84
	8,10	5,85	4,94	4,43	4,10	3,87	3,70	3,56	2,94	2,42
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	1,93	1,62
	7,56	5,39	4,51	4,02	3,70	3,47	3,30	3,17	2,55	2,01
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	1,75	1,39
	7,08	4,98	4,13	3,65	3,34	3,12	2,95	2,82	2,20	1,60
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,57	1,00
	6,63	4,61	3,78	3,32	3,02	2,80	2,64	2,51	1,88	1,00

f для P = 95% напечатаны жирным шрифтом, а f для P = 99% - обычным.

Таблица 4. - Процентные точки выборочного коэффициента корреляции r

		Вероятность P ₁ или P ₂					
P ₁ →		95%	97,5%	99%	99,5%	99,75%	99,95%
P ₂ →		90%	95%	98%	99%	99,5%	99,9%
Число степеней свободы f ↓		Значения R(P, f)					

1	0,9877	0,99692	0,999507	0,999877	0,999969	0,999999
2	0,900	0,950	0,980	0,990	0,9950	0,999000
3	0,805	0,878	0,9343	0,9587	0,9740	0,99114
4	0,729	0,811	0,882	0,9172	0,9417	0,9741
5	0,669	0,754	0,833	0,875	0,9056	0,9509
6	0,621	0,707	0,789	0,834	0,870	0,9249
7	0,582	0,666	0,750	0,798	0,836	0,898
8	0,549	0,632	0,715	0,765	0,805	0,872
9	0,521	0,602	0,685	0,735	0,776	0,847
10	0,497	0,576	0,658	0,708	0,750	0,823
11	0,476	0,553	0,634	0,684	0,726	0,801
12	0,457	0,532	0,612	0,661	0,703	0,780
13	0,441	0,514	0,592	0,641	0,683	0,760
14	0,426	0,497	0,574	0,623	0,664	0,742
15	0,412	0,482	0,558	0,606	0,647	0,725
16	0,400	0,468	0,543	0,590	0,631	0,708
17	0,389	0,456	0,529	0,575	0,616	0,693
18	0,378	0,444	0,516	0,561	0,602	0,679
19	0,369	0,433	0,503	0,549	0,589	0,665
20	0,360	0,423	0,492	0,537	0,576	0,652
25	0,323	0,381	0,445	0,487	0,524	0,597
30	0,296	0,349	0,409	0,449	0,484	0,554
35	0,275	0,325	0,381	0,428	0,452	0,519
40	0,257	0,304	0,358	0,393	0,425	0,490
45	0,243	0,288	0,338	0,372	0,403	0,465
50	0,231	0,273	0,322	0,354	0,380	0,443
60	0,211	0,250	0,295	0,325	0,352	0,408
70	0,195	0,232	0,274	0,302	0,327	0,380
80	0,183	0,217	0,257	0,283	0,307	0,357
90	0,173	0,205	0,242	0,267	0,290	0,338

100	0,164	0,195	0,230	0,254	0,276	0,321
-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------

P_1 - вероятность того, что $r < R$ или $R < r$ (односторонний критерий);

P_2 - вероятность того, что коэффициент корреляции r находится в интервале $R < r < R$ (двусторонний критерий);

Выборочный коэффициент корреляции r значимо (с надежностью P_1 или P_2) отличается от нуля, если его абсолютная величина $|r|$ превышает табличное значение $R(P, f)$.

Таблица 5. - Процентные точки распределения $\chi^2(P_1, f_\chi)$

f	$P_1 = 95\%$	$P_1 = 99\%$	f	$P_1 = 95\%$	$P_1 = 99\%$
1	3,841	6,635	17	27,587	33,409
2	5,991	9,210	18	28,869	34,805
3	7,815	11,345	19	30,144	36,191
4	9,488	13,277	20	31,410	37,566
5	11,070	15,086	21	32,671	38,932
6	12,592	16,812	22	33,924	40,289
7	14,067	18,475	23	35,172	41,638
8	15,507	20,090	24	36,415	42,980
9	16,919	21,666	25	37,652	44,314
10	18,307	23,209	26	38,885	45,642
11	19,675	24,725	27	40,113	46,963
12	21,026	26,217	28	41,337	48,278
13	22,362	27,688	29	42,557	49,588
14	23,685	29,141	30	43,773	50,892
15	24,996	30,578	40	55,758	63,691
16	26,296	32,000	50	67,505	76,154

P_1 - вероятность того, что оцениваемое значение χ^2 не превышает табличное. Это оцениваемое значение рассматривается как значимое ($P_1 = 95\%$) или как высоко значимое ($P_1 = 99\%$).

Таблица 6. - Критические значения критерия Кохрена

$f \rightarrow$													
$g \downarrow$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	16	36	∞
	G (P = 95%)												
2	0,9985	0,9750	0,9392	0,9057	0,8772	0,8534	0,8332	0,8159	0,8010	0,7880	0,7341	0,6602	0,5000
3	0,9669	0,8709	0,7977	0,7457	0,7071	0,6771	0,6530	0,6333	0,6167	0,6025	0,5466	0,4748	0,3333
4	0,9065	0,7679	0,6841	0,6287	0,5895	0,5598	0,5365	0,5175	0,5017	0,4884	0,4366	0,3720	0,2500
5	0,8412	0,6838	0,5981	0,5440	0,5063	0,4783	0,4564	0,4387	0,4241	0,4118	0,3645	0,3066	0,2000
6	0,7808	0,6161	0,5321	0,4803	0,4447	0,4184	0,3980	0,3817	0,3682	0,3568	0,3135	0,2612	0,1667
7	0,7271	0,5612	0,4800	0,4307	0,3974	0,3726	0,3535	0,3384	0,3259	0,3154	0,2756	0,2278	0,1429
8	0,6798	0,5157	0,4377	0,3910	0,3595	0,3362	0,3185	0,3043	0,2926	0,2829	0,2462	0,2022	0,1250
9	0,6385	0,4775	0,4027	0,3584	0,3286	0,3067	0,2901	0,2768	0,2659	0,2568	0,2226	0,1820	0,1111
10	0,6020	0,4450	0,3733	0,3311	0,3029	0,2823	0,2666	0,2541	0,2439	0,2353	0,2032	0,1655	0,1000
12	0,5410	0,3924	0,3264	0,2880	0,2624	0,2439	0,2299	0,2187	0,2098	0,2020	0,1737	0,1403	0,0833
15	0,4709	0,3346	0,2758	0,2419	0,2195	0,2034	0,1911	0,1815	0,1736	0,1671	0,1429	0,1144	0,0667
20	0,3894	0,2705	0,2205	0,1921	0,1735	0,1602	0,1501	0,1422	0,1357	0,1303	0,1108	0,0879	0,0500
24	0,3434	0,2354	0,1907	0,1656	0,1493	0,1374	0,1286	0,1216	0,1160	0,1113	0,0912	0,0743	0,0417
30	0,2929	0,1980	0,1593	0,1377	0,1237	0,1137	0,1061	0,1002	0,0958	0,0921	0,0771	0,0604	0,0333
40	0,2370	0,1576	0,1259	0,1082	0,0968	0,0887	0,0827	0,0780	0,0745	0,0713	0,0595	0,0462	0,0250
60	0,1737	0,1131	0,0895	0,0765	0,0682	0,0623	0,0583	0,0552	0,0520	0,0497	0,0411	0,0316	0,0167

203140000-2022

2.3.14.0. Валидация аналитических методик

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Валидация аналитической методики - это экспериментальное доказательство того, что методика, предназначенная для контроля качества лекарственных средств, пригодна для решения предполагаемых задач.

При валидации проводится оценка аналитической методики по перечисленным ниже характеристикам, выбираемым с учетом типовых рекомендаций, приведенных в таблице 2.3.14.0-1:

Таблица 2.3.14.0.-1. - Валидационные характеристики различных типов аналитических методик

Наименование характеристики	Типы аналитических методик			
	Испытания на идентификацию	Испытания на примеси	Количественные испытания	Количественные испытания
Правильность	Нет	Да	Нет	Да
Прецизионность:	Нет	Да	Нет	
- повторяемость (сходимость) - промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность	Нет	Да <***>	Нет	Да Да <****>
Специфичность <*>	Да	Да	Да	Да
Предел обнаружения	Нет	Нет <*>	Да	Нет
Предел количественного определения	Нет	Да	Нет	Нет
Линейность	Нет	Да	Нет	Да
Диапазон применения	Нет	Да	Нет	Да

<*> Недостаточная специфичность одной аналитической методики может быть компенсирована использованием одной или нескольких дополнительных аналитических методик.

<*> Может определяться при необходимости (например, когда предел обнаружения и нормируемый предел содержания определяемой примеси близки).

<****> Если определена воспроизводимость, определение промежуточной прецизионности не требуется.

- правильности (trueness/accuracy) - характеристики близости между принятым истинным (опорным) значением и полученным значением, которая выражается величиной обнаруживаемости;

- прецизионности (precision) - характеристики близости (степени разброса) результатов (значений) между сериями измерений, проведенными на множестве проб, взятых из одной и той же однородной пробы, в указанных методикой условиях;

- специфичности (specificity) - способности аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество независимо от других веществ (примеси, продукты деградации, вспомогательные вещества, матрица (дисперсионная среда) и др.), присутствующих в испытуемом образце;

- пределу обнаружения (detection limit) - наименьшему количеству определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено, но необязательно точно количественно определено, с использованием валидируемой методики;

- пределу количественного определения (quantitation limit) - наименьшему количеству вещества в образце, которое может быть количественно оценено с использованием валидируемой методики с соответствующей правильностью и прецизионностью;

- линейности (linearity) - прямой пропорциональной зависимости аналитического сигнала от концентрации (количества) определяемого вещества в испытуемом образце в пределах диапазона применения методики;

- диапазону применения (аналитической области) (range) - интервалу между наибольшей и наименьшей концентрациями (количеством) определяемого вещества в испытуемом образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет приемлемый уровень прецизионности, правильности и линейности.

Методология и правила валидации аналитических методик установлены согласно [Руководству](#) по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденному Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. N 113.

Аналитические методики, приводимые в фармакопейной статье, являются валидированными. При использовании фармакопейной методики для контроля качества лекарственных средств она должна быть верифицирована согласно общей фармакопейной [статье 2.3.15.0](#). Верификация фармакопейных методик.

203150000-2022

2.3.15.0. Верификация фармакопейных методик

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Настоящая общая фармакопейная статья представляет общие сведения по верификации фармакопейных методик, выполняемых впервые с целью получения приемлемых результатов с помощью персонала, оборудования и доступных реактивов. Данная статья не предназначена для существующих и успешно применяемых в лаборатории фармакопейных методик. Положения статьи не распространяются на верификацию микробиологических методик ввиду ее рассмотрения в соответствующих общих фармакопейных статьях на микробиологические испытания.

Верификация представляет собой процесс подтверждения подлинности результатов и оценки возможности использования аналитической методики, прежде всего фармакопейной

методики, по назначению в реальных условиях ее применения.

В процессе верификации производителем должны быть выполнены следующие задачи:

- подтверждение пригодности условий определения;

- определение рабочих аналитических характеристик верификации;

- установление факторов, влияющих на рабочие аналитические характеристики верификации (вспомогательные вещества, профиль примесей и др.).

В общей фармакопейной статье Валидация фармакопейных методик приводится общая информация о характеристиках, которые должны рассматриваться для различных категорий испытаний, и документации, которая должна сопровождать аналитические методики, представляемые для включения в фармакопею. Верификация включает оценку выбранных рабочих аналитических характеристик, описанных в общей фармакопейной [статье 2.3.14.0](#). Валидация аналитических методик, для получения соответствующих данных, что является более предпочтительным, чем повторение процесса валидации.

Пользователи фармакопейных аналитических методик не должны проводить их валидацию, если они впервые применяются в их лабораториях, однако они должны установить и документировать пригодность этих методик в реальных условиях применения. Данное требование регламентировано правилами Надлежащей производственной практики, в соответствии с которыми пригодность всех используемых методик испытания должна быть подтверждена в реальных условиях применения.

ПРОЦЕСС ВЕРИФИКАЦИИ

Процесс верификации фармакопейных методик испытаний состоит в оценке возможности использования методики в предполагаемых целях в реальных условиях применения для определенной активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата.

Для понимания и выполнения фармакопейных методик в прописанном виде пользователи должны иметь соответствующий опыт, знания и подготовку. Верификация должна проводиться пользователем так, чтобы ее результаты обеспечивали уверенность в правильности выполнения фармакопейных методик.

При неудовлетворительных результатах верификации фармакопейных методик и невозможности решения связанных с ней вопросов при обращении в уполномоченный орган следует предоставить заключение, что методика не может считаться пригодной для применения к испытываемому в данной лаборатории образцу.

В дальнейшем может оказаться необходимым разработать и валидировать альтернативную методику. Альтернативная методика может быть представлена в уполномоченный орган вместе с соответствующими данными в качестве обоснования предложения по ее включению или замене ею действующей фармакопейной методики.

ВЕРИФИКАЦИОННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Верификационные требования должны быть основаны на оценке сложности как методики, так и материала, к которому применяется методика. Хотя полная ревалидация фармакопейной методики не требуется для верификации пригодности методики в реальных условиях применения, для процесса верификации могут использоваться некоторые рабочие аналитические характеристики, перечисленные в общей фармакопейной [статье 2.3.14.0](#). Валидация аналитических методик. Оценки требуют лишь те характеристики, которые считаются приемлемыми для верификации определенной методики. Процесс оценки пригодности

фармакопейной методики аналитического испытания в условиях реального применения может требовать или не требовать определения в лаборатории каждой рабочей аналитической характеристики. Степень и масштаб процесса верификации могут зависеть от уровня подготовленности и опыта пользователя, типа методики и связанного с ней оборудования или измерительных приборов, конкретных этапов методики и испытуемого(ых) образца(ов).

Верификация должна оценивать пригодность фармакопейных методик для действующего вещества и (или) лекарственного препарата с учетом пути синтеза действующего вещества, технологии производства лекарственного препарата, или того и другого, в случае применимости. Верификация должна включать оценку таких факторов, как влияние вспомогательных веществ на величину открываемости количественного содержания примесей и действующих веществ в лекарственном препарате, а также пригодность хроматографических условий и колонки, приемлемость сигнала детектора и т.д.

Например, оценка специфичности является ключевым параметром в проверке пригодности фармакопейной методики для использования в количественном определении действующих веществ в субстанциях и лекарственных препаратах. В частности, приемлемая специфичность хроматографической методики может быть подтверждена соответствием требованиям для величины разрешения при проверке пригодности системы (если указано в методике). Однако, действующее вещество от разных поставщиков могут иметь различный профиль примесей, который не соответствует фармакопейной методике испытания. Аналогично, вспомогательные вещества в лекарственном препарате могут значительно отличаться у разных производителей и, возможно, оказывать непосредственное мешающее влияние на методику или вызывать образование примесей, которые не определяются фармакопейной методикой. Кроме того, лекарственные препараты, содержащие различные вспомогательные вещества, антиоксиданты, буферные агенты или вещества, экстрагируемые из упаковки (материал упаковки), могут воздействовать на величину открываемости количественного содержания действующего вещества в лекарственном препарате. В таких случаях может потребоваться более тщательная оценка влияния вспомогательных веществ с целью подтверждения пригодности методики для определенного действующего вещества или лекарственного препарата. Полезной для подтверждения пригодности фармакопейной методики в реальных условиях применения может быть оценка других рабочих аналитических характеристик, например, предела обнаружения или предела количественного определения и прецизионности определения примесей.

Обычно верификация применима к титриметрическим, хроматографическим и спектрофотометрическим методикам, с помощью которых проводят идентификацию и количественное определение действующих веществ, родственных примесей, пределов их содержания.

Метод жидкостной хроматографии широко применяется для испытания лекарственных препаратов в различных лекарственных формах. При использовании его для количественного определения активного вещества в лекарственном препарате верификацию хроматографической методики обычно проводят по характеристикам прецизионности и специфичности. Сравнение валидационных и верификационных требований к таким методикам приведено в таблице 2.3.15.0.-1.

Таблица 2.3.15.0.-1. - Валидационные и верификационные требования к методикам жидкостной хроматографии для количественного определения действующего вещества в лекарственном препарате

Рабочие аналитические характеристики	Валидация	Верификация
Правильность (точность)	+	-

Прецизионность	+	+
Специфичность	+	+
Предел обнаружения	-	-
Предел количественного определения	-	-
Линейность	+	-
Диапазон определяемых содержаний	+	-

Верификация не требуется для повседневно выполняемых основных фармакопейных методик испытания до появления сведений о неприемлемости фармакопейной методики для испытуемого образца.

Основные фармакопейные методики включают (но не ограничиваются ими) методики определения потери в массе при высушивании, воды, тяжелых металлов, остатка после прокаливании, различные методики химического анализа, например, определения кислотного числа и простые инструментальные определения, например, измерение pH. Однако, если уже известные повседневно выполняемые методики впервые применяются к фармакопейным объектам испытания, рекомендуется рассмотреть требования к любым новым или другим способам обработки образцов или приготовления растворов.

203160000-2022

2.3.16.0. Трансфер аналитических методик

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

ВВЕДЕНИЕ

Трансфер аналитических методик (ТАМ) является неотъемлемой частью трансфера технологий и может осуществляться до начала или в процессе трансфера технологий. При этом аналитические методики, предполагаемые к трансферу, должны быть внедрены в лаборатории по крайней мере до начала испытаний образцов для валидации технологического процесса, выполняемой принимающей стороной.

Испытания и аналитические методики, включенные в процесс трансфера, масштабы деятельности по трансферу и стратегия его осуществления должны быть основаны на анализе рисков с учетом предшествующего опыта и знаний принимающей стороны, сложности испытуемого образца, спецификации качества, а также сложности аналитической методики.

ТАМ должен охватывать весь объем аналитических испытаний, необходимый для подтверждения соответствия передаваемого лекарственного средства его спецификации качества и нормативного документа по качеству.

ТАМ распространяется на испытания:

- активных фармацевтических субстанций;
- нерасфасованной продукции;
- лекарственных препаратов;
- промежуточной продукции;

- исходных веществ для производства активных фармацевтических субстанций;
- вспомогательных веществ;
- образцов очистки на определение остаточных количеств веществ после проведения очистки.

Как правило, для фармакопейных методик не требуется проведение аналитического трансфера, однако в отдельных случаях, когда отсутствует их подробное описание или критические параметры, требующиеся для получения правильных результатов, трансфер может быть осуществлен путем верификации.

Положения данной общей фармакопейной статьи не распространяются на статистические методы и не охватывают трансфер микробиологических и биологических методик испытаний. Приводятся лишь отдельные указания по трансферу методик испытаний на микробиологическую чистоту лекарственных средств.

В некоторых случаях допускается не проводить ТАМ, а принимающая сторона может квалифицироваться для выполнения аналитических методик без проведения сравнительных испытаний.

Отказ от ТАМ включает следующие случаи, но не ограничивается ими:

- принимающая сторона имеет существенный опыт и знания по выполнению аналитических методик, используемых для ТАМ;

- аналитическая методика, предназначенная для трансфера, используется принимающей стороной для контроля качества лекарственного препарата, который имеет схожий состав или другую концентрацию действующего вещества по сравнению с лекарственным препаратом в передающей стороне;

- аналитическая методика, предназначенная для трансфера, описана в одной или нескольких фармакопеях и не претерпела изменений, что требует проведения только ее верификации принимающей стороной;

- аналитическая методика, предназначенная для трансфера, является той же или включает незначительные изменения от используемой в лаборатории принимающей стороны, которые не влияют на ее выполнение (например, изменения в процедурах пробоподготовки или изменения в формулах расчета);

- персонал передающей стороны, ответственный за разработку, валидацию или повседневный контроль, переходит на работу в лабораторию принимающей стороны.

Отказ от ТАМ должен быть обоснован принимающей стороной и отражен в соответствующих документах (например, в плане анализа рисков для ТАМ или протоколе ТАМ).

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В данной общей фармакопейной статье используются следующие понятия:

Отчет о ТАМ - документ, содержащий результаты ТАМ, включая оценку заявленных в протоколе ТАМ критериев приемлемости или, при необходимости, выполнения дополнительных действий.

Передающая сторона - организация или подразделение, которые осуществляют ТАМ для передачи лекарственного средства.

Принимающая сторона - организация или подразделение, в которые осуществляется ТАМ для передачи лекарственного средства.

Протокол ТАМ - документ, содержащий информацию о целях, задачах, области применения, процессе осуществления ТАМ и выражающий согласованность между сторонами в отношении выполняемых требований и их ответственность.

Трансфер аналитических методик (ТАМ) - документально оформленный процесс, направленный на передачу, внедрение и оценку пригодности аналитических методик для целей контроля качества в принимающей стороне.

Трансфер технологий - документально оформленный процесс, направленный на передачу, внедрение и адаптацию знаний, результатов научных исследований, новых технологий и разработок, осуществляемый от разработчиков к производителям, а также внутри или между производственными площадками для производства готовой продукции в соответствии с ее предполагаемым применением. Указанные знания составляют основу процесса производства, стратегии контроля, подхода к процессу валидации и непрерывного улучшения.

Экспериментальный план ТАМ - план проведения испытаний, который включает показатели качества, подверженные существенным изменениям при ТАМ, аспекты, рассматриваемые при ТАМ, условия проведения испытаний и их количество, а также критерии приемлемости для всех испытаний и (или) аналитических методик, включенных в процесс ТАМ.

ТИПЫ ТРАНСФЕРА АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

ТАМ может осуществляться и подтверждаться:

- проведением сравнительных испытаний передающей стороной и принимающей стороной (независимые перекрестные испытания);
- совместной валидацией в двух или нескольких лабораториях;
- повторной валидацией (ревалидацией) аналитических методик принимающей стороной.

Сравнительные испытания. Сравнительные испытания проводятся на однородных образцах, отобранных от промышленных серий готовой продукции, или образцов продукции, специально подготовленных для испытания, например, путем добавления соответствующих точных количеств известных примесей в образец. В условиях фармацевтической разработки при отсутствии образцов промышленных серий следует использовать образцы, наработанные в малом масштабе, но по окончательной технологии.

Сравнительные испытания образцов осуществляются как передающей стороной, так и принимающей стороной. Однако могут быть пригодны и другие подходы, осуществляемые только принимающей стороной, в частности, если полученные ею результаты (например, величина открываемости количественного содержания добавленной в образец примеси) соответствуют заранее установленным критериям приемлемости. Такие испытания выполняются по предварительно утвержденному протоколу ТАМ, в котором представлено подробное описание аналитической методики, образцов, предполагаемых к использованию, и заданных критериев приемлемости, в том числе допустимой вариабельности (изменчивости) результатов испытаний. Соответствие критериям приемлемости является обязательным при квалификации принимающей стороны для выполнения аналитической методики.

Решение не проводить сравнительные испытания при ТАМ должно быть обосновано.

Совместная валидация в двух или нескольких лабораториях. Передающая сторона может привлекать принимающую сторону к межлабораторной валидации, включая ее как часть

валидационной команды при передающей стороне. Лаборатория, осуществляющая валидацию аналитической методики, квалифицируется в дальнейшем для выполнения методики в рамках ее трансфера. На основании полученных результатов проводится оценка воспроизводимости аналитической методики. Такая оценка выполняется по предварительно утвержденному протоколу трансфера или валидации, в котором представлено подробное описание аналитической методики, образцов, предполагаемых к использованию, и заданных критериев приемлемости. Требования к проведению валидационных испытаний и полученным характеристикам приводятся в общей фармакопейной [статье 2.3.14.0](#). Валидация аналитических методик.

Ревалидация. Поскольку валидация аналитических методик выполняется при фармацевтической разработке, ее проведение принимающей стороной не является необходимым при ТАМ. Ревалидация принимающей стороной обычно выполняется для специфических аналитических методик при наличии соответствующего обоснования. В зависимости от сложности аналитической методики ее ревалидация может проводиться как в полном, так и частичном объеме с определением валидационных характеристик, которые предположительно будут затронуты при ТАМ.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ТРАНСФЕРА АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Практическое осуществление ТАМ состоит из следующих этапов:

- определения аналитических методик, предполагаемых к трансферу;
- обучения аналитическим методикам специалистов принимающей стороны;
- проведения сравнительных испытаний образцов или других типов ТАМ.

Передающая сторона является ответственной за предоставление аналитической методики, стандартных образцов, отчета о валидации и любой необходимой документации. Передающая сторона может отвечать за обеспечение обучения и помощи принимающей стороне. Все аналитические методики, включенные в процесс трансфера, спецификации качества и нормативные документы по качеству лекарственных средств должны предоставляться в письменном виде в актуальных версиях, которые фактически применяются передающей стороной. Обучение должно быть документально оформлено.

Принимающая сторона предоставляет квалифицированный персонал или обучает его надлежащим образом до начала ТАМ, при необходимости обеспечивает на надлежащем уровне калибровку и квалификацию оборудования, помещений и подтверждает соответствие лабораторных систем применяемым правилам и общим лабораторным процедурам предприятия.

Передающая сторона и принимающая сторона должны выполнить протокол ТАМ и совместно подготовить отчет о ТАМ. В процессе выполнения протокола ТАМ стороны проводят сравнение и обсуждение полученных результатов, а также любых отклонений от протокола ТАМ. При этом принимающая сторона должна сформулировать вопросы, которые могут требовать решения до подписания протокола ТАМ.

При ТАМ необходимо учитывать чувствительность аналитических методик, вариабельность результатов испытаний, а также требования спецификаций для показателей качества. После обсуждения необходимые поправки или изменения должны быть отражены в отчете о ТАМ и в аналитической методике для обеспечения ее воспроизводимости.

Для оценки воспроизводимости аналитических методик в экспериментальный план ТАМ могут быть дополнительно включены показатели качества испытываемых образцов, подверженные существенным изменениям при ТАМ.

Для ТАМ может использоваться одна партия или серия лекарственного препарата, так как цель трансфера связана не с производственным процессом, а с оценкой аналитической эффективности передаваемой методики на принимающем участке.

При оформлении всех документов по ТАМ следует обеспечить целостность данных, в первую очередь их полноту и прослеживаемость.

ПРОТОКОЛ ТРАНСФЕРА АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Протокол ТАМ должен быть разработан перед осуществлением ТАМ.

Описание образцов лекарственного препарата и материалов для испытаний должно содержать наименования испытуемых образцов и стандартных образцов, номера серий, их количество. В данном разделе протокола необходимо также указать приборы, предусматриваемые к использованию, и их параметры. Образцы с истекшим сроком годности, хранившиеся длительное время или с добавленными в них веществами (модельные образцы), могут быть пригодны лишь для установления возможных проблем, связанных с различиями в оборудовании для пробоподготовки, и влияния возможных отклонений результатов на качество лекарственных препаратов, находящихся на рынке.

Условия проведения ТАМ включают участие в сравнительных испытаниях не менее двух аналитиков как в передающей стороне, так и принимающей стороне, проведение измерений в разные дни, независимое приготовление реактивов и растворов, а также количество испытаний (равное 6), выполняемых каждым специалистом. Для разных показателей качества рекомендуется различный объем испытаний, количество испытуемых образцов и число параллельных определений, которые отражаются в экспериментальном плане ТАМ (таблица 2.3.16.0.-1). В таблице представлен примерный план проведения испытаний, который может быть изменен в соответствии с опытом и знаниями передающей стороны о воспроизводимости аналитической методики.

Таблица 2.3.16.0.-1. - Примерный экспериментальный план ТАМ и рекомендуемые критерии приемлемости аналитических методик при ТАМ

Показатель качества	Аспекты, рассматриваемые при ТАМ	Количество испытаний	Условия проведения испытания	Критерии приемлемости	
				прямой метод	статистический метод
Идентификация	<ul style="list-style-type: none"> - приготовление образцов; - оборудование; - интерпретация результатов; - возможность совмещения с трансфером методики КО 	1 испытание (обычно достаточно для подтверждения соответствия)			
Количественное определение или активность	<ul style="list-style-type: none"> - неприемлемость неспецифической методики КО для испытаний стабильности; - возможность применения брэкетинга для нескольких дозировок 	2 аналитика x 3 образца x 3 ПО = 18 испытаний (в каждой лаборатории ПРС и ПЕС)	<ul style="list-style-type: none"> - разные приборы; - разные колонки; - независимое приготовление реактивов и растворов 	Сравнение \bar{X} и RSD	2 односторонних t-испытания, $\bar{X}(\text{ПРС}) - \bar{X}(\text{ПЕС}) \leq 2\%$ при P = 95%
Однородность содержания	<ul style="list-style-type: none"> - отмена ТАМ при эквивалентности методики испытания на ОС методике КО 	2 аналитика x 1 образец = 2 испытания (в каждой лаборатории ПРС и ПЕС)	<ul style="list-style-type: none"> - разные приборы; - разные колонки; - независимое приготовление реактивов и растворов 	$\bar{X}(\text{ПРС}) - \bar{X}(\text{ПЕС}) = \pm 3\%$ Сравнение RSD	2 односторонних t-испытания, $\bar{X}(\text{ПРС}) - \bar{X}(\text{ПЕС}) \leq 3\%$ при P = 95%
Растворение	<ul style="list-style-type: none"> - возможность применения брэкетинга 	6 единиц или 12 единиц		$\bar{X}(\text{ПРС}) - \bar{X}(\text{ПЕС}) = \pm 5\%$	Сравнение профилей растворения (f_2) или

	для нескольких дозировок	дозированной лекарственной формы: - для аналитической методики, не выполняемой повседневно в лаборатории ПРС; - для лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением			результатов при заданных временных точках (Q_t) (аналогично КО)
--	--------------------------	--	--	--	---

Таблица 2.3.16.0.-1. - Окончание

Посторонние примеси, продукты деградации, остаточные растворители	- подтверждение коэффициентов чувствительности для расчетов по пику действующего вещества; - подтверждение предела КО в лаборатории ПРС; - сравнение хроматограмм; - сравнение правильности и прецизионности в опытах на модельных образцах	2 аналитика x 3 образца x 2 ПО (или 3 ПО при совмещении с КО) = 12 (или 18) испытаний (в каждой лаборатории ПРС и ПЕС)	- разные дни; - разные приборы; - разные колонки; - однородные образцы в одинаковой упаковке одной даты производства, хранившиеся в одинаковых условиях; - модельные образцы (при	При низком содержании: $X_i(\text{ПРС}) - X_i(\text{ПЕС}) = \pm 25\%$ или $\bar{X}(\text{ПРС}) - \bar{X}(\text{ПЕС}) = \pm 0,05\%$	При умеренно высоком содержании: 2 односторонних t-испытания, $\bar{X}(\text{ПРС}) - \bar{X}(\text{ПЕС}) \leq 10\%$ при P = 95%
---	--	--	---	---	--

			необходимости)		
Микробиологическая чистота	<p>- выполнение общего протокола валидации (обоснование, описание методики, валидационные характеристики, краткий обзор полученных результатов, критерии приемлемости, методы сбора, сопоставления и анализа результатов, обработка результатов, выходящих за пределы спецификации, требования к проведению последующих мероприятий);</p> <p>- использование одних и тех же материалов, методик, приготовления инокулята</p>	Валидация при 3 ПО	- разные серии лекарственного препарата для каждой валидационной процедуры	<p>Подтверждение присутствия микроорганизмов (качественные испытания).</p> <p>Соответствие найденного содержания микроорганизмов допустимым пределам, указанным в протоколе (количественные испытания)</p>	
Контроль очистки (найденное значение остаточных количеств на поверхности)	<p>- подтверждение использования одного и того же материала для тампонирования (свабирования) в лабораториях ПРС и ПЭС</p>		- модельные образцы с содержанием определяемого вещества в пределах утроенного стандартного отклонения или	<p>Все модельные образцы с результатами испытаний выше предела, указанного в спецификации, считаются несоответствующими.</p> <p>90% модельных образцов с результатами испытаний ниже предела, указанного в спецификации, считаются</p>	

			в пределах +/- 10% от значения, указанного в спецификации (в зависимости от того, что больше)	соответствующими	
--	--	--	---	------------------	--

Примечание. В таблице использованы следующие обозначения и сокращения: КО - количественное определение; ОС - однородность содержания; ПЕС - передающая сторона; ПО - повторное определение; ПРС - принимающая сторона; f_2 - коэффициент подобия; RSD - относительное стандартное отклонение, выраженное в процентах; t-испытание - испытание, основанное на использовании распределения Стьюдента (t-критерия Стьюдента); X_i - значения результатов испытания; \bar{X} - среднее значение результатов испытания.

Критерии приемлемости ТАМ должны быть основаны на аналитической эффективности передаваемой методики, ретроспективных данных исследования стабильности лекарственного препарата и результатах контроля его качества при выпуске. Рекомендуемые критерии приемлемости аналитических методик при ТАМ приводятся в [таблице 2.3.16.0.-1](#). Возможно использование других критериев приемлемости при соответствующем научном обосновании.

Для установления критериев приемлемости могут использоваться как прямой, так и статистический методы в зависимости от показателей качества лекарственного препарата.

При использовании прямого метода проводят непосредственное сравнение среднего значения результатов испытания и его вариабельности в виде относительного стандартного отклонения (RSD %) на всех исследовательских участках (в случае их доступности). Критерии приемлемости ТАМ могут быть получены также на основе статистических принципов по разности в средних значениях результатов испытаний и установленных диапазонах их изменений между принимающей стороной и передающей стороной, которые должны сопровождаться расчетом вариабельности для каждого участка при заданной доверительной вероятности ($P = 95\%$), особенно промежуточной прецизионности для принимающей стороны.

Статистический метод может быть использован для установления критериев приемлемости при сравнении средних значений результатов количественного определения и испытаний на однородность содержания. В испытаниях на примеси с низкой прецизионностью, например, в случае следов примесей, допускается использование простого описательного подхода. Испытание на растворение может оцениваться сравнением профилей растворения с помощью коэффициента подобия f_2) или сравнением результатов, полученных при заданных временных точках (Q_t).

Поскольку протокол ТАМ основан на результатах валидации аналитической методики, должны быть указаны конкретные валидационные характеристики, необходимые для их последующей оценки, а также метод анализа результатов ТАМ. Однако валидационные критерии не всегда пригодны для ТАМ. Например, парный критерий Стьюдента наиболее приемлем при проверке внутрилабораторной прецизионности, но характеризуется чрезмерной статистической жесткостью при проверке межлабораторной прецизионности, несмотря на практическую незначимость различий результатов в принимающей и передающей сторонах. Таким образом, целесообразно для оценки приемлемости результатов ТАМ использовать обоснованные валидационные критерии и статистические методы. Каждая валидационная характеристика, не включаемая в оценку, требует соответствующего обоснования от сторон.

Раздел документации в протоколе ТАМ может включать формы отчетности для обеспечения согласованной записи результатов и улучшения согласованности работы между сторонами. Данный раздел может содержать дополнительную информацию о первичных материалах испытаний, например, типичные хроматограммы и спектры, а также дополнительную информацию в случае отклонения. Протокол ТАМ должен также объяснять, каким образом предполагается осуществлять управление любыми отклонениями от критериев приемлемости. Любые изменения, вносимые в протокол ТАМ в случае несоответствия критериям приемлемости, должны утверждаться перед сбором дополнительных данных.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА

Аналитическая методика должна быть подробно описана, чтобы обученный специалист после тщательного изучения методики мог выполнить ее без затруднений. Например, в случае жидкостной или газовой хроматографии должно быть точно указано число параллельных определений и последовательностей вколов, а в случае испытания на растворение - число единиц дозированной лекарственной формы. При необходимости в методике должны быть приведены указания по соблюдению мер предосторожности.

Результаты полной или частичной валидации (при наличии) должны быть предоставлены по запросу принимающей стороны вместе с подробным описанием технических аспектов, необходимых для выполнения испытания. В некоторых случаях целесообразно присутствие на участке осуществления ТАМ специалистов, привлеченных изначально к разработке или валидации аналитической методики. Для выяснения любых вопросов, относящихся к ТАМ, и своевременного предоставления ответов на них целесообразно проведение предварительного совещания с участием передающей стороны и принимающей стороны.

ОТЧЕТ О ТРАНСФЕРЕ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ

После успешного завершения ТАМ принимающая сторона должна подготовить отчет о ТАМ, который рассматривается и обсуждается совместно с передающей стороной. Отчет должен содержать заключение о подтверждении квалификации принимающей стороны для выполнения передаваемой аналитической методики.

ТАМ считают осуществленным при соответствии заданным критериям приемлемости, а принимающая сторона квалифицируется для выполнения аналитической методики. Любые отклонения результатов от заданных критериев приемлемости должны быть зафиксированы, подробно описаны и расследованы. Результаты расследования отклонений следует привести в отчете о ТАМ.

Аналитическая методика не может считаться переданной принимающей стороне, пока не будут приняты эффективные корректирующие мероприятия для соответствия критериям приемлемости ТАМ. Характер и масштабы корректирующих мероприятий, установленные путем расследования отклонений, могут варьировать от проведения дополнительной подготовки специалистов и разъяснений особенностей методики до более сложных подходов в зависимости от передаваемой аналитической методики.

203170000-2022

2.3.17.0. Стабильность лекарственных средств

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

Данная общая фармакопейная статья предназначена для информации. В статье описываются процессы химической деградации лекарственных средств и факторы, влияющие на их стабильность. Приведены физические признаки нестабильности наиболее распространенных лекарственных форм, позволяющие проводить контроль внешнего вида при хранении лекарственных препаратов. Рассмотрены меры по обеспечению стабильности произведенных и изготовленных лекарственных препаратов при хранении и отпуске из аптек.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стабильность представляет собой способность лекарственного средства сохранять в заданных пределах свойства и характеристики качества в течение его срока годности (срока хранения) и периода применения при соблюдении установленных условий хранения. Стабильность лекарственного средства является необходимым условием обеспечения его терапевтического эффекта или отсутствия у него новых побочных реакций.

В зависимости от сохраняемых свойств и характеристик качества различают следующие типы стабильности лекарственных средств:

- химическую стабильность, при которой сохраняются химическая целостность и активность действующего вещества в пределах, указанных в спецификации;

- физическую стабильность, при которой сохраняются первоначальные физические свойства лекарственного средства, в том числе внешний вид, вкус, однородность, растворимость, суспендируемость и др.;

- микробиологическую стабильность, при которой сохраняются стерильность, или микробиологическая чистота лекарственного средства в соответствии с указанными требованиями, или эффективность входящих в его состав антимикробных консервантов в указанных пределах;

- токсикологическую стабильность, при которой не происходит заметного повышения токсичности лекарственного препарата;

- терапевтическую стабильность, при которой терапевтический эффект лекарственного препарата остается неизменным.

ПРОЦЕССЫ ДЕГРАДАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Стабильность лекарственных средств связана с протеканием процессов деградации. Деградация действующего вещества может привести к уменьшению его содержания в лекарственном препарате и образованию продуктов, характеризующихся меньшей фармакологической активностью вплоть до ее потери.

Процессы деградации лекарственных средств в твердом состоянии протекают относительно медленно. Скорость деградации твердых веществ в сухом состоянии обычно характеризуется кинетикой реакций первого порядка или сигмовидной кривой. Поэтому твердые лекарственные средства с более низкой температурой плавления не следует сочетать с другими химическими веществами, образующими с ними эвтектическую смесь.

В присутствии влаги кинетика разложения твердого лекарственного средства может измениться с первого на нулевой порядок, поскольку скорость контролируется относительно небольшой долей действующего вещества в насыщенном растворе, образующемся на поверхности или в массе твердого лекарственного средства.

Процессы химической деградации лекарственных средств включают следующие реакции: гидролиз, дегидратацию, изомеризацию, окисление, декарбоксилирование, фотохимическое разложение, полимеризацию. Они могут протекать как самостоятельный процесс, так и в сочетании с другими реакциями деградации. В результате процесс деградации существенно усложняется, а составляющие его реакции могут быть обратимыми, параллельными или последовательными реакциями.

Гидролиз

Гидролитическому расщеплению подвержены действующие вещества следующих классов: сложные эфиры, амиды, лактамы. Чаще всего процесс катализируют ионы водорода (кислотный катализ) и гидроксид-ионы (основной катализ), а также другие кислотные или основные вещества, используемые обычно в качестве компонентов в составе буферных систем. Скорость гидролиза увеличивается прямо пропорционально давлению водяного пара в окружающей среде, снижаясь до незначительного уровня в сухой среде.

К сложным эфирам, подверженным гидролизу, относятся, например, прокаин, тетракаин,

физостигмин, метилдопа, ацетилсалициловая кислота и др.

Гидролиз амидной (или пептидной) связи протекает в молекулах эргометрина, натрия бензилпенициллина, хлорамфеникола, некоторых местных анестетиков. При этом расщепление амидной связи происходит медленнее, чем сложноэфирной связи. Например, прокаин может гидролизироваться уже при автоклавировании, в то время как прокаинамид устойчив в этих условиях. Амидная (или пептидная) связь в пептидах и белках различается по способности к гидролизу.

Лактамное кольцо и азометиновая (или иминная) связь также проявляют способность к гидролитическому расщеплению, например, в случае бензодиазепинов (нитразепам) и хлордiazэпоксида. Катализаторами процесса являются не только неблагоприятные значения pH, но и некоторые вещества, например, декстроза и медь при гидролизе ампициллина.

Для подавления кислотно-основного гидролиза и повышения устойчивости к нему лекарственных средств могут применяться следующие методы:

- определение значений pH, обеспечивающих максимальную устойчивость действующего вещества, и последующее получение лекарственной формы при установленных значениях pH (если применимо);

- изменение диэлектрической постоянной среды путем добавления неводных растворителей, например, этанола, глицерина, пропиленгликоля и др.;

- уменьшение растворимости действующего вещества в лекарственной форме путем добавления цитратов, декстрозы, сорбитола, глюконата и др.;

- комплексообразование действующего вещества, например, добавление кофеина к водным растворам бензокаина и прокаина, подавляющее их кислотно-основной гидролиз;

- использование поверхностно-активных веществ в составе лекарственного препарата.

Дегидратация

Процесс катализируют кислоты. Дегидратация действующего вещества может приводить к потере его фармакологической активности, возникновению или повышению токсичности. Например, в результате дегидратации тетрациклина образуется эпиангидротетрациклин с низкой антибактериальной активностью и высокой токсичностью.

Окисление

Способность к окислению проявляют вещества, содержащие в структуре гидроксильную группу, непосредственно связанную с ароматическим кольцом (фенольная группа), например, морфин, фенилэфрин, катехоламины (допамин, адреналин), или представляющие собой сопряженные диены (ретинолы и ненасыщенные свободные жирные кислоты), гетероциклические ароматические соединения, нитрозо- и нитропроизводные, альдегиды. Продукты окисления обычно характеризуются недостаточной фармакологической активностью.

В большинстве случаев процесс окисления лекарственных средств протекает под воздействием атмосферного кислорода с низкой скоростью по цепному механизму (автоокисление). При визуальном наблюдении он может быть незаметным, например, как переход окраски от бесцветного раствора адреналина к его продуктам окисления янтарного цвета в некоторых разведениях.

Окисление может ускоряться при значениях pH, выше оптимальных, в присутствии многовалентных ионов тяжелых металлов (например, медь, железо и др.), под воздействием

кислорода и ультрафиолетового излучения. Устойчивость к фотоокислению действующих веществ в лекарственных препаратах обеспечивают:

- использование антиоксидантов, например, токоферолов, бутилгидроксианизола, бутилгидрокситолуола, галловой кислоты и галлатов;
- использование восстановителей, например, натрия метабисульфита;
- заполнение ампул и флаконов лекарственным препаратом в атмосфере инертного газа (азота);
- упаковка лекарственного препарата в контейнеры из темного стекла или контейнеры, изготовленные из полимерных материалов;
- хранение лекарственного препарата в защищенном от света месте;
- покрытие таблеток полимерной пленкой, содержащей вещества, поглощающие ультрафиолетовое излучение.

Изомеризация

Изомеризация сопровождается превращением действующего вещества в его оптический изомер (эпимеризация) или геометрический изомер (цис-транс-изомеризация) со слабой фармакологической активностью или даже с полной потерей активности. Как правило, процесс протекает с высокой скоростью при значениях pH промежуточного диапазона (более 3). Например, значительное уменьшение активности адреналина в растворах при низких значениях pH связано с рацемизацией за счет превращения фармакологически активной формы (левовращающий изомер) в менее активный изомер.

Эпимеризации в наибольшей степени подвержены соединения семейства тетрациклинов. Дегградация тетрациклина представляет собой обратимую реакцию, протекающую по кинетике первого порядка. В результате пространственной перегруппировки диметиламиногруппы образуется равновесная смесь тетрациклина с его эпимером (4-эпитетрациклин) с более низкой фармакологической активностью. Скорость дегградации зависит от pH и достигает максимального значения при pH 3,2. Процесс ускоряют фосфат- и цитрат-ионы.

Некоторые процессы дегградации действующих веществ протекают одновременно. Например, пилокарпин подвергается одновременно основному гидролизу с образованием пилокарпат-иона и эпимеризации под действием гидроксид-иона с образованием изопилокарпина, который в последующем также гидролизуется в изопилокарпат-ион.

Цис-транс-изомеризация также является причиной потери фармакологической активности, если геометрические изомеры различаются по активности. Изомеризация ретинола (витамин А) по атомам углерода в положениях 2 и 6 приводит к образованию цис-изомеров с общей активностью, сопоставимой с активностью одной молекулы полного транс-изомера.

Декарбоксилирование

Процесс сопровождается выделением углерода диоксида из карбоксильной или карбонильной групп действующего вещества. Как правило, образующееся соединение характеризуется меньшей фармакологической активностью.

Декарбоксилированию подвергаются некоторые карбоновые кислоты, например, п-аминосалициловая кислота, в растворах при нагревании.

β -Кетодекарбоксилирование может происходить в случае некоторых антибиотиков,

содержащих карбонильную группу при β -углероде карбоновой кислоты или карбоксилат-аниона, в твердом состоянии. К таким антибиотикам относятся карбенициллин натрия и карбенициллиновая кислота, тикарциллин натрия и тикарциллиновая кислота.

Фотохимическое разложение

Воздействие ультрафиолетового излучения способно вызвать окисление (фотоокисление) и расщепление (фотолиз) ковалентных связей в действующих веществах. Процесс протекает по цепному свободно-радикальному механизму.

Фотодеградации в значительной степени подвержены нифедипин, нитропруссид, рибофлавин, фенотиазины и др. Процесс фотолиза, например, фенотиазина и хлорпромазина, сопровождается обесцвечиванием их растворов.

Полимеризация

Полимеризация двух и более молекул действующего вещества приводит к образованию сложной молекулы (димер, олигомер, полимер).

Полимеризация происходит в процессе хранения концентрированных водных растворов аминопенициллинов, например, ампициллина натрия. В результате раскрытия β -лактамного кольца за счет реакции с аминогруппой боковой цепи второй молекулы ампициллина образуется димер, который в дальнейшем может превращаться в соединения с большей степенью полимеризации. Образующиеся продукты полимеризации могут быть причиной возникновения специфических аллергических реакций к ампициллину. Способность к димеризации аминопенициллинов, определяемая скоростью димеризации, увеличивается от ампициллина к амоксициллину.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основными факторами окружающей среды, способными уменьшить стабильность лекарственного средства, являются воздействия температуры, света, влаги, кислорода и углекислого газа.

На стабильность действующего вещества или лекарственной формы может оказывать влияние любой ингредиент лекарственного препарата (другое действующее вещество или вспомогательное вещество) или реже материалы первичной упаковки.

К факторам, влияющим на стабильность лекарственной формы, в большинстве случаев относятся размер частиц (особенно в суспензиях и эмульсиях), рН, состав системы растворителей (в том числе присутствие в ней воды) и ее общая полярность, межионная совместимость, ионная сила раствора, специальные химические добавки, а также молекулярное связывание и диффузия действующих и вспомогательных веществ.

Температура

Как правило, скорость химической реакции увеличивается экспоненциально при повышении температуры на каждые 10 °С. Данная зависимость характерна для реакций гидролиза почти всех лекарственных средств и окисления у некоторых лекарственных средств. Фактический температурный коэффициент скорости реакции зависит от ее энергии активации. В свою очередь, энергия активации определяется реакционной способностью химической связи в молекуле действующего вещества и составом лекарственного препарата. Например, если действующее вещество является легкогидролизуемым, повышение температуры на 20 °С от температуры хранения в холодильнике до контролируемой комнатной температуры (15 - 20) °С может уменьшить срок годности (срок хранения) лекарственного препарата на 1/4 - 1/25.

Однако неприемлемо низкие температуры могут оказывать отрицательное воздействие. Например, охлаждение может стать причиной чрезмерной вязкости или пересыщенности некоторых жидких лекарственных препаратов. Замораживание может вызвать увеличение размера капель эмульсий вплоть до их разрушения, денатурацию белков и в некоторых редких случаях образование менее растворимых полиморфных состояний действующих веществ.

pH

Дегградация многих действующих веществ в растворе ускоряется или замедляется экспоненциально вследствие изменения (уменьшения или увеличения) pH в определенном диапазоне значений. Наряду с воздействием повышенной температуры pH относится к фактору, с наибольшей вероятностью вызывающему клинически значимую потерю действующего вещества в результате реакций гидролиза и окисления. Например, лекарственный препарат в виде раствора или суспензии может быть стабильным в течение нескольких дней, недель или даже лет в своей первоначальной лекарственной форме, но при смешивании с другой жидкостью, изменяющей pH, подвергается дегградации в течение нескольких минут или дней. Возможно, что изменение pH на единицу (например, от 4 до 3 или от 8 до 9) может снизить стабильность лекарственного средства в 10 или более раз.

Для действующих веществ, склонных к гидролизу, влияние pH на скорость гидролиза, как правило, устанавливают в процессе разработки лекарственной формы. Полученный профиль "pH (скорость гидролиза)" позволяет определить значение pH, обеспечивающее наибольшую стабильность. Однако оно не всегда может быть использовано при получении лекарственной формы ввиду ухудшения растворимости или ослабления терапевтического эффекта лекарственного препарата при данном значении pH. Такая зависимость особенно характерна для слабоосновных действующих веществ, например, физостигмина, пилокарпина и атропина, применяемых в виде глазных капель. Хотя их максимальная стабильность наблюдается в кислых растворах, терапевтический эффект в большей степени проявляется ими в основной форме, чем в солевой.

Для сохранения постоянства pH в диапазоне, минимизирующем скорость дегградации, в состав жидких лекарственных препаратов вводят буферные системы, которые обычно представляют собой смесь слабой кислоты или слабого основания и их соли. Однако наряду с регулированием pH компоненты буферной системы способны сами катализировать кислотно-основной гидролиз, что требует особой осторожности при выборе буферных систем.

Окислительная дегградация действующих веществ также проявляет зависимость от pH. В значительной степени она выражена для действующих веществ, склонных к окислению, например, адреналина, некоторых гормонов и витаминов.

Величину pH лекарственных препаратов в виде растворов регулируют также для достижения растворимости действующего вещества. Например, значение pH, сопоставляемое с соответствующим значением pK_a , позволяет контролировать долю обычно более растворимых ионизированных и менее растворимых неионизированных частиц слабых органических электролитов.

Не менее важным представляется влияние pH на физическую стабильность двухфазных систем, особенно эмульсий. Например, жировая эмульсия для внутривенного введения дестабилизируется значениями pH в кислой области.

Межионная (катион-анионная) совместимость

Свободное существование противоположно заряженных ионов в растворе, исключающее образование нерастворимых соединений, указывает на их совместимость в растворенном состоянии. Межионная совместимость зависит, главным образом, от величины заряда и размера

ионов. Как правило, многовалентные ионы с противоположным зарядом с большей вероятностью будут несовместимыми. Несовместимость может возникнуть при добавлении иона крупного размера с зарядом, противоположным заряду иона действующего вещества.

Ионная сила

Влияние ионной силы на процессы деградации действующего вещества может происходить в присутствии электролитов, предназначенных для изотонирования растворов лекарственных средств, предотвращения их окисления или сохранения постоянства pH в качестве компонентов буферной системы.

Воздействие общей концентрации растворенных электролитов на скорость реакций гидролиза обусловлено влиянием ионной силы на межмолекулярное притяжение. Как правило, константа скорости гидролиза обратно пропорциональна ионной силе в случае противоположно заряженных ионов (например, катиона действующего вещества и анионов вспомогательного вещества) и прямо пропорциональна ионной силе для одноименно заряженных ионов. Любые реакции, которые приводят к образованию иона с зарядом, противоположным заряду исходного иона действующего вещества, при увеличении ионной силы в ходе реакции могут повысить скорость гидролиза действующего вещества.

Высокая ионная сила неорганических солей может снизить также растворимость некоторых лекарственных средств.

Растворители

Многие лекарственные средства, склонные к гидролизу в водных растворах, стабилизируют путем использования неводных растворителей в процессе получения лекарственной формы. Часто в качестве таких растворителей применяют этанол, глицерин, пропиленгликоль.

Влияние неводных растворителей на стабильность действующих веществ обосновано их диэлектрической постоянной, уменьшение которой, как правило, понижает скорость деградации. Однако и в этом случае стабильность зависит от заряда ионной формы действующего вещества и атакующего иона, например, иона водорода, катализирующего гидролиз катионных действующих веществ или гидроксид-иона, катализирующего гидролиз анионных действующих веществ. При одноименных зарядах взаимодействующих ионов (например, протонированная форма действующего вещества и катион водорода при кислотном гидролизе или анионная форма действующего вещества и гидроксид-ион при основном гидролизе) низкая диэлектрическая постоянная повышает устойчивость действующего вещества в процессе получения лекарственной формы. Противоположные заряды взаимодействующих ионов не позволяют достичь стабилизации действующего вещества в растворителях с низкой диэлектрической постоянной.

Поверхностно-активные вещества

Присутствие поверхностно-активных веществ в мицеллярной форме оказывает влияние на скорость гидролиза действующих веществ. Степень влияния зависит от различия констант скорости гидролиза действующего вещества в водном растворе и солюбилизированном состоянии внутри мицеллы. Для стабилизации неполярных и малополярных действующих веществ наиболее эффективны неионогенные поверхностно-активные вещества. В случае ионогенных поверхностно-активных веществ устойчивость к гидролизу действующих веществ определяется зарядами мицеллы и атакующего иона. При основном гидролизе солюбилизация действующего вещества в анионную мицеллу подавляет скорость гидролиза вследствие отталкивания от одноименно заряженных гидроксид-ионов. Катионная мицелла, наоборот, может усилить основной гидролиз.

Поверхностно-активные вещества могут предотвращать также окислительную деградацию

лекарственных средств.

ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Обычно процессы химической деградации лекарственных средств довольно сложно подтвердить органолептическими методами. Однако в некоторых случаях их чрезмерное протекание сопровождается физическими изменениями, которые могут быть обнаружены по внешним признакам. Кроме того, некоторые физические изменения, например, изменение цвета и запаха, образование осадка, или помутнение раствора могут служить предупреждением о возможной нестабильности лекарственного средства. Лекарственный препарат, претерпевший физические изменения, не описанные в нормативном документе по качеству, общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш), может подвергнуться химическому изменению.

Чрезмерный рост микроорганизмов и (или) микробная контаминация также могут обнаруживаться по внешним признакам. Резкое изменение физических характеристик, таких как цвет или запах, является признаком нестабильности всех лекарственных средств. Другие распространенные физические признаки лекарственных препаратов в различных лекарственных формах описаны ниже. Приведенные физические признаки позволяют проводить своевременный контроль внешнего вида лекарственных препаратов для выявления ухудшения их качества.

Твердые лекарственные формы

Многие твердые лекарственные формы предназначены для хранения в условиях пониженной влажности. Запотевание внутренней поверхности контейнера или комкование лекарственного препарата указывают на ненадлежащие условия хранения лекарственного препарата. Наличие влагопоглотителя внутри оригинальной упаковки указывает на необходимость особой осторожности при хранении и отпуске лекарственного препарата. Некоторые продукты деградации, например, салициловая кислота, образующаяся при гидролизе ацетилсалициловой кислоты, могут появляться в виде отложения кристаллов на поверхности твердой лекарственной формы или на стенках контейнера.

Твердые и мягкие желатиновые капсулы

Поскольку содержимое капсулы заключено в желатиновую оболочку, изменение внешнего вида или консистенции, включая затвердевание или размягчение оболочки, представляется основным признаком нестабильности капсул. Выделение газа, вызывающее вздутие капсулы, является еще одним признаком нестабильности.

Таблетки без оболочки

На физическую нестабильность таблеток без оболочки указывает образование на дне контейнера чрезмерного количества порошка и (или) кусочков, в результате раскрошивания таблетки (в отличие от истертых, раздробленных или расколотых таблеток), а также трещины или сколы, пятна на поверхности таблеток, изменение цвета или обесцвечивание окрашенных таблеток, их разбухание или слипание, отложение кристаллов на поверхности таблеток или на стенках контейнера.

Таблетки, покрытые оболочкой

Свидетельством физической нестабильности таблеток, покрытых оболочкой, является появление трещин или пятен на оболочке, слипание таблеток. Поверхность таблетки может стать липкой.

Сухие порошки и гранулы

Сухие порошки и гранулы, не предназначенные для растворения в исходном контейнере, могут превращаться в твердую массу или менять цвет, что также является недопустимым.

Порошки и гранулы, предназначенные для приготовления суспензий

Сухие порошки и гранулы, предназначенные для получения растворов или суспензий, требуют особого внимания. Обычно в таких лекарственных формах выпускаются антибиотики или витамины, которые особенно чувствительны к влаге, и их оригинальная упаковка должна обеспечивать полную защиту от ее воздействия. Однако необычный внешний вид или спекание твердой массы требуют тщательной оценки. Запотевание внутренней поверхности контейнера обычно делает лекарственный препарат непригодным для применения. Появление неприятного запаха также может свидетельствовать о нестабильности лекарственного препарата.

Шипучие таблетки, гранулы и порошки

Шипучие лекарственные формы особенно чувствительны к влаге. Разбухание твердой массы, возникновение давления газа являются специфическим признаком нестабильности, указывающим на преждевременное разрушение лекарственного препарата.

Суппозитории

Чрезмерное размягчение является основным признаком нестабильности суппозитория. Некоторые из них могут высыхать и затвердевать. Признаки масляных пятен на упаковочном материале должны стать предупреждением для более тщательного изучения отдельных суппозитория путем удаления пленочного покрытия. Как правило, суппозитории следует хранить в холодильнике.

Жидкие лекарственные формы

Первостепенное значение при хранении жидких лекарственных форм имеют сохранение гомогенности, отсутствие микробной контаминации и роста микроорганизмов. На нестабильность могут указывать помутнение раствора или образование осадка, разрушение эмульсии, спекание нересуспендировавшей суспензии или органолептические изменения. Рост микроорганизмов может сопровождаться обесцвечиванием, помутнением или газообразованием.

Растворы, эликсиры и сиропы

Образование осадка и признаки микробной контаминации или химического газообразования являются двумя основными признаками нестабильности.

Эмульсии

Разрушение эмульсии (отделение масляной фазы, не поддающейся редиспергированию) является характерным признаком нестабильности.

Суспензии

Спекшаяся твердая фаза, не поддающаяся ресуспендированию, при достаточном интенсивном встряхивании, является основным признаком нестабильности. Присутствие относительно крупных частиц может означать, что в суспензии произошел чрезмерный рост кристаллов.

Настойки и жидкие экстракты

Настойки, жидкие экстракты и другие аналогичные лекарственные препараты, как правило,

имеют темную окраску вследствие своей концентрированности, что требует их тщательной оценки на наличие осадка, кроме случаев, когда допускается его образование.

Стерильные жидкие лекарственные формы

Микробную контаминацию стерильных жидких лекарственных форм обычно невозможно обнаружить визуально. Однако помутнение, изменение цвета, появление пленки на поверхности, образование твердых или хлопьевидных частиц или выделение газа могут служить основанием для подозрения на возможную контаминацию. Прозрачность стерильных растворов, предназначенных для офтальмологического или парентерального применения, имеет первостепенное значение. Возможное нарушение целостности и герметичности укупорочной системы также должно вызывать настороженность.

Мягкие лекарственные формы

Основным признаком нестабильности кремов и мазей часто является либо изменение цвета, либо заметное изменение консистенции или запаха.

Кремы

В отличие от мазей кремы обычно представляют собой эмульсии, содержащие воду и масло. Признаками их нестабильности являются разрушение эмульсии, рост кристаллов, усадка в результате испарения воды и сильная микробная контаминация.

Мази

Распространенными признаками нестабильности мазей являются изменение консистенции и выделение чрезмерного количества жидкости, а также образование гранул или зернистости.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И ПРОИЗВОДСТВЕ

Планирование и проведение исследований стабильности лекарственных средств осуществляются в соответствии с требованиями нормативных актов, входящих в право Союза.

Как правило, разработчик и (или) производитель лекарственного средства в первую очередь устанавливает влияние факторов окружающей среды и обычно используемых растворителей, вспомогательных веществ на активный(е) ингредиент(ы).

На основании полученных результатов готовят лекарственный препарат одного или нескольких составов для каждой лекарственной формы, фасуют лекарственный препарат в подходящую упаковку и хранят при различных условиях окружающей среды, осуществляя как ускоренное, так и естественное старение лекарственного препарата. Через соответствующие интервалы времени образцы лекарственного препарата анализируют подходящим методом на содержание (активность) действующего вещества, наблюдают за физическими изменениями и, если применимо, проводят испытания на стерильность или микробиологическую чистоту и другие подходящие испытания, а также изучают их токсичность и биодоступность. Такое исследование в сочетании с результатами клинических и неклинических исследований позволяет выбрать оптимальный состав лекарственного препарата, подходящую для него упаковку, установить необходимые условия хранения и срок годности (срок хранения) лекарственного препарата в разработанной лекарственной форме.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРАНЕНИИ И ОТПУСКЕ ИЗ АПТЕК

Производитель может гарантировать качество лекарственного препарата в течение срока годности (срока хранения) только в случае хранения лекарственного препарата в оригинальной упаковке при рекомендуемых условиях. При хранении и отпуске из аптек произведенные лекарственные препараты должны соответствовать всем критериям качества и стабильности, основанным на требованиях Фармакопеи Союза и нормативного документа по качеству.

Для обеспечения стабильности лекарственных препаратов в процессе хранения и отпуска из аптек необходимо выполнение следующих действий:

- осуществление отпуска лекарственных препаратов в порядке сроков их поступления при условии соблюдения сроков годности (надлежащее обращение запасов);
- хранение лекарственных препаратов в условиях, указанных в частных фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) и их маркировке;
- контроль внешнего вида лекарственных препаратов для выявления видимых признаков нестабильности при приемке и в процессе хранения до отпуска пациенту;
- отпуск изготовленных лекарственных препаратов (если применимо) в соответствующей системе упаковки, обеспечивающей их целостность и стабильность;
- информирование пациентов по надлежащему хранению и применению лекарственных препаратов.

203180000-2022

2.3.18.0. Субстанции для фармацевтического применения

(введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Субстанции для фармацевтического применения представляют собой органические или неорганические вещества, используемые в качестве активных субстанций или вспомогательных веществ при производстве лекарственных препаратов для медицинского или ветеринарного применения. Они могут быть получены из источников природного происхождения или путем экстракции из сырья, ферментации или синтеза.

Данная общая фармакопейная статья не распространяется:

- на лекарственное растительное сырье, лекарственное растительное сырье для гомеопатических препаратов, растительные фармацевтические субстанции, лекарственные растительные экстракты или матричные настойки для гомеопатических препаратов;
- на сырье для гомеопатических препаратов, за исключением случаев, когда имеется частная фармакопейная статья на субстанцию в негемеопатической части фармакопеи;
- на химические прекурсоры (предшественники) для радиофармацевтических препаратов.

Если при приготовлении для отдельных пациентов лекарственного препарата по особым показаниям используют субстанцию для фармацевтического применения, не описанную в частной фармакопейной статье, необходимость соответствия требованиям данной общей фармакопейной статьи определяют на основании оценки риска, которая проводится с учетом качества субстанции и ее предполагаемого применения.

Если в производстве лекарственных препаратов используют субстанции для

фармацевтического применения животного происхождения или от человека, применяют требования общей фармакопейной [статьи 2.3.1.3](#). Вирусная безопасность.

Субстанции для фармацевтического применения могут использоваться "как есть" или в качестве исходных материалов для производства лекарственных препаратов. В зависимости от состава лекарственного препарата некоторые субстанции могут применяться как активные фармацевтические субстанции и как вспомогательные вещества. Твердые субстанции могут подвергаться уплотнению, покрытию оболочкой, гранулированию, измельчению в порошок до необходимого размера частиц или обработке другим способом. Общую фармакопейную статью применяют к субстанции, смешанной со вспомогательным веществом, только в случаях, если такая обработка указана в разделе Определение частной фармакопейной статьи.

Субстанции для фармацевтического применения специальных категорий. При отсутствии других указаний или ограничений в частной фармакопейной статье субстанция для фармацевтического применения предназначена для использования в медицине и ветеринарии и должна иметь соответствующее качество для производства всех лекарственных препаратов, в которых она может быть использована.

Полиморфизм. В частных фармакопейных статьях обычно не указывают кристаллическую или аморфную формы, если это не влияет на биодоступность. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье все полиморфные формы субстанции для фармацевтического применения должны соответствовать требованиям частной фармакопейной статьи.

ПРОИЗВОДСТВО

Субстанции для фармацевтического применения производят в условиях, обеспечивающих постоянное качество и соответствие требованиям частной фармакопейной статьи или утвержденной спецификации.

Производство активных фармацевтических субстанций должно осуществляться в условиях надлежащей производственной практики.

Требования к чистоте, приведенные в частной фармакопейной статье, распространяются на субстанции, полученные по определенной(ым) технологии(ям) и характеризующиеся определенным(и) профилем(ями) примесей.

В ряде случаев изменение технологии производства может привести к изменению профиля примесей, т.е. появлению примесей, не контролируемых соответствующей частной фармакопейной статьей. Все изменения, вносимые в технологию производства субстанции, должны сопровождаться представлением в уполномоченный орган сведений, подтверждающих возможность контроля качества данной субстанции испытаниями на чистоту по соответствующей частной фармакопейной статье.

При контроле примесей в субстанциях для фармацевтического применения используют требования общей фармакопейной [статьи 2.3.5.0](#). Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения.

Независимо от наличия специальных указаний в частной фармакопейной статье субстанции для фармацевтического применения должны соответствовать следующим требованиям:

- рекомбинантные белки или другие субстанции, полученные с использованием прямой генно-инженерной технологии на основе генетической модификации, должны также отвечать требованиям, если применимо, соответствующей общей фармакопейной статьи;

- субстанции, полученные от животных, восприимчивых к трансмиссионной губчатой энцефалопатии, за исключением экспериментально вызванных заболеваний, должны также

отвечать, если применимо, требованиям общих фармакопейных статей и нормативных актов, входящих в право Союза, по оценке риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных;

- субстанции, полученные в результате процесса ферментации независимо от способа модификации используемых микроорганизмов (традиционными методами или с использованием прямой генно-инженерной технологии), должны также отвечать требованиям, если применимо, соответствующей общей фармакопейной статье.

Используемые в производстве растворители должны быть подходящего качества. Кроме того, следует учитывать их токсичность и остаточное содержание (общая фармакопейная [статья 2.3.2.0](#). Остаточные органические растворители). Вода, используемая в производстве, должна быть соответствующего качества.

Примеси элементов, наличие которых обусловлено использованием катализаторов и реактивов, должны быть известны, и стратегию их контроля следует устанавливать с применением принципов управления рисками.

Если субстанции производят или обрабатывают с целью получения определенной формы или категории, субстанции в такой форме или такой категории должны выдерживать требования частной фармакопейной статьи. Для контроля свойств, которые могут влиять на пригодность субстанции и соответственно, качество лекарственных форм, приготовленных из них, в частной фармакопейной статье могут приводиться испытания определенных функциональных характеристик.

Порошкообразные субстанции могут подвергаться обработке для получения необходимой степени измельчения.

Уплотненные субстанции обрабатывают для увеличения размера частиц, или получения частиц специфической формы, и (или) получения субстанции с большей насыпной плотностью.

Покрытые оболочкой активные субстанции состоят из частиц активной фармацевтической субстанции, покрытых одним или несколькими подходящими вспомогательными веществами.

Гранулированные активные субстанции представляют собой частицы определенного размера и (или) формы, полученные из активной фармацевтической субстанции путем прямого гранулирования или гранулирования с использованием одного или нескольких подходящих вспомогательных веществ.

Если субстанции подвергают обработке вместе с вспомогательными веществами, последние должны отвечать требованиям соответствующей частной фармакопейной статьи или, при ее отсутствии, утвержденной спецификации.

В том случае, когда активные фармацевтические субстанции подвергают обработке вместе с вспомогательными веществами, например, покрытию оболочкой или гранулированию, процесс выполняют в условиях надлежащей производственной практики, и полученные после обработки субстанции рассматривают как полупродукты в производстве лекарственного препарата.

СВОЙСТВА

Сведения, приведенные в данном разделе частной фармакопейной статьи (например, растворимость или температура разложения), как правило, могут не рассматриваться в качестве обязательных указаний и несут информационный характер.

Если субстанция обладает полиморфизмом, это может указываться в разделе Свойства, чтобы обратить внимание пользователя, который может учесть данные сведения при разработке

лекарственного препарата.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Если в разделе Идентификация частной фармакопейной статьи имеются подразделы Первая идентификация и Вторая идентификация, испытание(я), описанное(ые) в подразделе Первая идентификация, может(гут) использоваться во всех случаях. Испытание(я), включенное(ые) в подраздел Вторая идентификация, может(гут) использоваться только в аптеках при подтверждении, что субстанция или лекарственный препарат полностью прослежены до серии, сертифицированной на соответствие всем другим требованиям частной фармакопейной статьи. Применение испытаний в рамках второй идентификации проводится в соответствии с требованиями государств - членом Союза.

Некоторые частные фармакопейные статьи содержат два или несколько наборов испытаний, предназначенных для первой идентификации, которые являются равноценными и могут использоваться независимо друг от друга. Как правило, в одном или нескольких наборах таких испытаний имеется перекрестная ссылка на испытание, указанное в [разделе](#) Испытания частной фармакопейной статьи, что может применяться для упрощения работы аналитика, одновременно выполняющего идентификацию и испытания, на которые приведена ссылка. Например, один набор испытаний для идентификации содержит перекрестную ссылку на испытание энантиомерной чистоты, в то время как другой набор содержит определение удельного оптического вращения. При этом цель двух испытаний одинакова - подтвердить присутствие соответствующего энантиомера.

ИСПЫТАНИЯ

Полиморфизм ([2.3.4.0](#)). Если кристаллическая или аморфная форма накладывает ограничения на использование субстанции в лекарственных препаратах, описывают характер конкретной кристаллической или аморфной формы, ее морфологию контролируют соответствующим образом, а саму форму указывают в маркировке упаковки.

Родственные примеси. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или обоснования и разрешения уполномоченного органа родственные примеси в активных фармацевтических субстанциях должны подлежать информированию, идентификации (по возможности) и квалификации в соответствии с таблицей 2.3.18.0.-1 или [таблицей 2.3.18.0.-2](#) для пептидов, полученных химическим синтезом.

Таблица 2.3.18.0.-1. - Пороги информирования, идентификации и квалификации родственных примесей в активных фармацевтических субстанциях

Назначение субстанции	Максимальная суточная доза (г/сут)	Порог информирования (%)	Порог идентификации (%)	Порог квалификации (%)
Для медицинского применения или ветеринарного применения	≤ 2	$> 0,05$	$> 0,10$ или прием $> 1,0$ мг/сут (в зависимости от того, что меньше)	$> 0,15$ или прием $> 1,0$ мг/сут (в зависимости от того, что меньше)
Для медицинского применения	> 2	$> 0,03$	$> 0,05$	$> 0,05$

ветеринарного применения

Только для ветеринарного применения	Не применимо	> 0,10	> 0,20	> 0,50
-------------------------------------	--------------	--------	--------	--------

Таблица 2.3.18.0.-2. - Пороги информирования, идентификации и квалификации родственных примесей в пептидах, полученных химическим синтезом

Порог информирования (%)	Порог идентификации (%)	Порог квалификации (%)
> 0,1	> 0,5	> 1,0

Для сильнодействующих примесей или примесей, способных вызывать токсическое или недопустимое фармакологическое действие, могут устанавливаться особые пороговые значения.

Качество и безопасность активных фармацевтических субстанций, используемых в лекарственных препаратах для медицинского применения, следует оценивать с учетом нормативных актов, входящих в право Союза, по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска в случаях, определяемых областью применения документа.

Если частная фармакопейная статья не обеспечивает надлежащий контроль новой примеси, должно быть разработано и включено подходящее испытание в спецификацию качества субстанции.

Приведенные выше требования не распространяются на биологические и биотехнологические лекарственные средства, олигонуклеотиды, продукты ферментации и полученные из них полусинтетические продукты, сырье животного или растительного происхождения или лекарственные растительные средства.

Примеси элементов. Сущность подходов к оценке примесей элементов изложена в общей фармакопейной [статье 2.3.10.0](#). Примеси элементов. Значения допустимого суточного воздействия примесей элементов, приведенные в рекомендации Евразийской экономической комиссии "Руководство по изучению примесей в лекарственных средствах", применяют и к лекарственным препаратам. В связи с этим частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического применения, при отсутствии других указаний, не включают спецификаций для примесей элементов.

Остаточные органические растворители. Содержание остаточных органических растворителей ограничивают в соответствии с требованиями, изложенными в общей фармакопейной [статье 2.3.2.0](#). Остаточные органические растворители, используя общий метод, описанный в общей фармакопейной [статье 2.1.4.19](#). Идентификация и контроль остаточных растворителей, или другой подходящий метод. Если проводят количественное определение остаточных растворителей и не проводят испытания на потерю в массе при высушивании, содержание остаточных растворителей учитывают в расчетах количественного содержания вещества, удельного оптического вращения и удельного показателя поглощения.

Микробиологическая чистота. При необходимости критерии приемлемости для микробиологической чистоты приводятся в частных фармакопейных статьях. [Таблица 2.3.1.2.-2](#). - Критерии приемлемости качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для производства лекарственных препаратов по микробиологическим показателям, представленная в общей фармакопейной [статье 2.3.1.2](#) Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства,

содержит рекомендации, пригодные для всех субстанций, контролируемых по микробиологической чистоте. В зависимости от природы и предполагаемого назначения субстанции может быть обоснованное использование различных критериев приемлемости.

Стерильность (2.1.6.1). Если субстанция для фармацевтического применения предназначена для производства стерильных лекарственных форм без проведения последующей стерилизации или выпускается под категорией "Стерильно", она должна выдерживать испытание на стерильность.

Бактериальные эндотоксины (2.1.6.8). Если субстанция для фармацевтического применения выпускается под категорией "Бактериальные эндотоксины в пределах нормы" или предназначена для производства парентеральных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов для орошения без проведения последующего удаления бактериальных эндотоксинов, она должна выдерживать испытание на бактериальные эндотоксины. Предельное содержание бактериальных эндотоксинов, если оно не указано в частной фармакопейной статье, определяют в соответствии с рекомендациями, изложенными в общей фармакопейной статье 2.1.6.8. Бактериальные эндотоксины.

Пирогенность (2.1.6.2). Если обоснована целесообразность проведения испытания на пирогенность, а не на бактериальные эндотоксины и если субстанция для фармацевтического применения выпускается под категорией "Апирогенно", она должна выдерживать испытание на пирогенность. Предельное содержание и метод испытания приводятся в частной фармакопейной статье или согласовываются с уполномоченным органом. При соответствующем обосновании испытание на пирогенность может заменяться испытанием на бактериальные эндотоксины.

Дополнительные показатели качества. Контроль дополнительных показателей качества (например, физические характеристики, функциональные характеристики) может быть необходим для конкретного производственного процесса или конкретной лекарственной формы. Для производства парентеральных лекарственных препаратов или других лекарственных форм могут выпускаться субстанции разных категорий (например, "Стерильно", "Бактериальные эндотоксины в пределах нормы", "Апирогенно"), для которых соответствующие требования могут указываться в частной фармакопейной статье.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

При отсутствии обоснования и разрешения уполномоченного органа определяют количественное содержание действующих веществ в субстанциях для фармацевтического применения, используя подходящие методы.

МАРКИРОВКА

Как правило, маркировка лекарственных средств регулируется нормативными актами, входящими в право Союза. В связи с этим положения раздела Маркировка частной фармакопейной статьи не являются всеобъемлющими, более того, для фармакопейных целей обязательными являются лишь те положения, которые необходимы для подтверждения соответствия или несоответствия субстанции для фармацевтического применения требованиям частной фармакопейной статьи. Все другие положения носят рекомендательный характер. В тех случаях, когда в фармакопее используется термин "этикетка", по решению уполномоченного органа соответствующая информация может приводиться на упаковке, в сопроводительной документации или сертификате анализа, сопровождающем активную фармацевтическую субстанцию, вспомогательное вещество и материал.

В случае приемлемости, на этикетке указывают, что субстанция:

- предназначена для определенного применения;

- находится в определенной кристаллической форме;
- имеет определенную степень измельчения;
- является уплотненной;
- покрыта оболочкой;
- гранулирована;
- стерильна;
- содержит бактериальные эндотоксины в пределах нормы;
- апирогенна;
- содержит скользкие вещества.

В случае применимости, на этикетке указывают:

- степень гидратации;
- название и концентрацию всех вспомогательных веществ.

2.4. УПАКОВКА И МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЕЕ ПРОИЗВОДСТВА (введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 N 150)

2.4.1. МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА УПАКОВКИ

204010001-2022

2.4.1.1. Полиолефины

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Полиолефины получают полимеризацией этилена или пропилена, или сополимеризацией этих веществ с высшими гомологами (от C₄ до C₁₀), карбоновыми кислотами, эфирами с их содержанием не более 25%. Некоторые из них могут представлять собой смесь полиолефинов.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В полимеры вводят определенное количество добавок для улучшения их обработки или их химических, физических и механических свойств в зависимости от цели предполагаемого назначения. Полимеры могут содержать не более трех антиоксидантных добавок, одно или несколько смазывающих или антиадгезивных (препятствующих слипанию) веществ, а также титана диоксид в качестве средства, обеспечивающего непрозрачность материала для защиты от света. Добавки выбираются из нижеследующего перечня (при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа) в котором указано их максимально допустимое содержание:

- бутилгидрокситолуол (добавка к полимерному материалу 07): не более 0,125%;
- пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат] (добавка к полимерному материалу 09): не более 0,3%;
- 1,3,5-трис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-s-триазин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (добавка к

полимерному материалу 13): не более 0,3%;

- октадецил-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат (добавка к полимерному материалу 11): не более 0,3%;

- этиленбис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-бутаноат] (добавка к полимерному материалу 08): не более 0,3%;

- диоктадецилдисульфид (добавка к полимерному материалу 15): не более 0,3%;

- 4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол (добавка к полимерному материалу 10): не более 0,3%;

- 2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спироби[1,3,2-диоксафосфинан] (добавка к полимерному материалу 14): не более 0,3%;

- дидодецил-3,3'-тиодипропионат (добавка к полимерному материалу 16): не более 0,3%;

- диоктадецил-3,3'-тиодипропионат (добавка к полимерному материалу 17): не более 0,3%;

- трис[2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенил]фосфит (добавка к полимерному материалу 12): не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 18: не более 0,1%;

- сополимер диметилсукцината и (4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)этанола (добавка к полимерному материалу 22): не более 0,3%.

Общее содержание перечисленных выше антиоксидантных добавок не должно превышать 0,3%.

- гидротальцит: не более 0,5%;

- алканамиды: не более 0,5%;

- алкенамиды: не более 0,5%;

- натрия алюмосиликат: не более 0,5%;

- кремния диоксид (натуральный или синтетический, с покрытием или без покрытия): не более 0,5%;

- натрия бензоат: не более 0,5%;

- эфиры или соли жирных кислот: не более 0,5%;

- тринатрия фосфат: не более 0,5%;

- парафин жидкий (вазелиновое масло): не более 0,5%;

- цинка оксид: не более 0,5%;

- тальк: не более 0,5%;

- магния оксид: не более 0,2%;

- кальция стеарат или цинка стеарат или их смесь: не более 0,5%;

- титана диоксид: не более 4%.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный составы каждой производственной серии соответствуют типовому образцу (2.4.2.3).

СВОЙСТВА

Описание. Порошок, однородные шарики, гранулы или после переработки пластинки разной толщины, или после преобразования виды первичной упаковки.

Растворимость. Практически не растворим в воде, этаноле безводном, гексане и метаноле, растворим в горячих ароматических углеводородах.

Размягчается при температуре от 65 °С до 165 °С. При сжигании пламя окрашивается в синий цвет.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого полиолефина при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

А. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23).

К 0,25 г испытуемого полиолефина прибавляют 10 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на пластинку натрия хлорида или на диск из калия бромида Р и досуха выпаривают при температуре 80 °С.

Также спектр может быть непосредственно записан на вырезанном фрагменте соответствующего размера пластин, гранул или пленок горячего прессования с использованием нарушенного полного внутреннего отражения. Полученный инфракрасный спектр поглощения должен соответствовать спектру типового образца полиолефина.

Б. Испытуемый полиолефин должен выдерживать дополнительные испытания на предельное содержание Добавки в соответствии с указаниями в разделе Испытания.

В. Выполняется только для непрозрачных образцов. Около 20 мг испытуемого образца помещают в платиновый тигель с 1 г калия гидросульфата Р, смешивают, нагревают до полного расплавления и охлаждают. Добавляют 20 мл серной кислоты разбавленной Р, осторожно нагревают и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют 1 мл фосфорной кислоты Р и 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р; если испытуемый полиолефин содержит титана диоксид, должно наблюдаться оранжево-желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. Раствор S1 должен быть использован в течение 4 ч после приготовления. 25 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды для инъекций Р и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Раствор охлаждают и декантируют. Часть раствора сохраняют для проведения испытания на прозрачность и цветность. Оставшийся раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2).

Раствор S2. 2,0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного

стекла с притертой пробкой, прибавляют 80 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 90 мин. Охлаждают до температуры 60 °С и добавляют 120 мл метанола Р при постоянном перемешивании. Раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси толуол Р - метанол Р (40:60 об/об), добавляют смыв к фильтрату и доводят объем полученного раствора той же смесью растворителей до 250 мл. Также готовят контрольный раствор S2.

Раствор S3. 100 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой и прибавляют 250 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Раствор охлаждают и декантируют.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.1.2.2, Метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,15 мл раствора БКФ (BRP) индикатора Р: окраска индикатора должна изменяться до синей при добавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого Р; раствор окрашивается в желтый цвет. Оранжевое окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Не более 0,2.

Определение проводят с использованием раствора S1 в области длин волн от 220 нм до 340 нм.

Восстанавливающие вещества. К 20,0 мл раствора S1 прибавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата, кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин и немедленно охлаждают, добавляют 1 г калия йодида Р и тотчас титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствор крахмала Р. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды для инъекций Р. Разница между объемами титранта не должна превышать 3,0 мл.

Алюминий. Не более 1 ppm.

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора алюминия ионов (200 ppm Al^{3+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии алюминия при длине волны 396,15 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 396,25 нм.

Проверяют отсутствие алюминия в используемой хлороводородной кислоте.

Титан (не для полиолефинов, очищенных от диоксида титана). Не более 1 ppm.

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора титана ионов (100 ppm

Ti³⁺) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии титана при длине волны 336,12 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 336,16 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой хлороводородной кислоте.

Цинк. Не более 1 ppm.

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрометрии (2.1.2.22, [метод I](#)).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора цинка ионов (10 ppm Zn²⁺) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Условия определения:

- источник: цинковая лампа с полым катодом;

- длина волны: 213,9 нм;

- атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлороводородной кислоте.

Тяжелые металлы. ([2.1.4.8](#)). Не более 2,5 ppm.

50 мл раствора S3 упаривают до 5 мл на водяной бане и доводят объем водой Р до 20,0 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание А на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2,5 мл стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р.

Сульфатная зола ([2.1.4.14](#)). Не более 1,0%.

Определение проводят с использованием 5,0 г испытуемого образца.

Указанный допустимый предел не распространяется на полиолефин, содержащий в качестве добавки титана диоксид, который придает непрозрачность материалу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Данные испытания следует проводить полностью или частично только в тех случаях, когда этого требует указанный состав или область использования полиолефина.

Фенольные антиоксиданты. Определение проводят методом жидкостной хроматографии ([2.1.2.28](#)).

Смесь растворителей: ацетонитрил Р - тетрагидрофуран Р (50:50 об/об).

Испытуемый раствор S21. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл смеси растворителей. Используют контрольный раствор (см. Раствор S2).

Испытуемый раствор S22. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и раствора 10 г/л трет-бутилгидропероксида Р в тетрагидрофуране Р, закрывают колбу и оставляют на 1 ч. Используют контрольный раствор, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании Раствор S2.

Из приведенных ниже растворов сравнения готовят только те, которые необходимы для анализа фенольных антиоксидантов, входящих в состав испытуемого материала.

Раствор сравнения (а). 25,0 мг СО ФЕАЭС <1> бутилгидрокситолуола (добавка к полимерному материалу 07) и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 08 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

<1> См. таблицу соответствия стандартных образцов Фармакопеи Евразийского экономического союза (СО ФЕАЭС).

Раствор сравнения (б). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 09 и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 10 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (в). Готовят непосредственно перед использованием. 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерным материалам 12 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (г). 25,0 мг СО ФЕАЭС бутилгидрокситолуола (добавка к полимерному материалу 07) растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (д). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 08 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (е). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 13 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (ж). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 09 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (з). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 10 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (и). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (к). Готовят непосредственно перед использованием. 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 12 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (л). 20,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 18 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и раствора 10 г/л трет-бутилгидропероксида Р в тетрагидрофуране Р. Оставляют в закрытом контейнере на 1 ч 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

А. Если испытуемый полиолефин содержит добавку к полимерному материалу 07 и (или)

добавку к полимерному материалу 08 хроматографирование проводят в следующих условиях:

Условия хроматографирования:

- колонка: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: вода для хроматографии Р - ацетонитрил Р (30:70 об/об);

- скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

- детектор: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

- объем вводимый пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S21, соответствующего контрольного раствора, раствора сравнения (а) и (или) раствора сравнения (д) или (е), или растворов сравнения (д) и (е);

- время хроматографирования: 30 мин.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 5,0 между пиками добавки к полимерному материалу 07 и добавки к полимерному материалу 08 на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора S21 должны обнаруживаться пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе полиолефина, и могут обнаруживаться втвростепенные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания:

- для добавки к полимерному материалу 07 и (или) добавки к полимерному материалу 08 используют концентрацию соответствующего СО вещества в растворах сравнения (д) и (или) растворах сравнения (е).

Пределы содержания:

- добавка к полимерному материалу 07: не более 0,125%;

- добавка к полимерному материалу 08: не более 0,3%.

Б. Если испытуемый полиолефин содержит один или несколько из следующих антиоксидантов:

- добавка к полимерному материалу 09;

- добавка к полимерному материалу 10;

- добавка к полимерному материалу 11;

- добавка к полимерному материалу 12;

- добавка к полимерному материалу 13;

хроматографирование проводят в вышеописанных условиях со следующими изменениями:

- подвижная фаза: вода для хроматографии Р - тетрагидрофуран Р - ацетонитрил Р (10:30:60 об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S21, соответствующего контрольного раствора, раствора сравнения (б), раствора сравнения (в) и растворов сравнения антиоксидантов из вышеприведенного списка, входящих в состав испытуемого материала.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 09 и добавки к полимерному материалу 10 на хроматограмме раствора сравнения (б); не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 11 и добавки к полимерному материалу 12 на хроматограмме раствора сравнения (в).

На хроматограмме испытуемого раствора S21 должны обнаруживаться пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе, и могут обнаруживаться второстепенные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания:

- для добавок к полимерным материалам 09, 10, 11, 12 и (или) добавки к полимерному материалу 13 используют концентрацию соответствующего СО вещества в растворах сравнения (ж), (з), (и), (к) и (или) (е).

Пределы содержания:

- добавка к полимерному материалу 09: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 10: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 11: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 12: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 13: не более 0,3%.

В. Если испытуемый полиолефин содержит добавку к полимерному материалу 18, хроматографирование проводят в условиях, описанных для добавки к полимерному материалу 07 и (или) добавки к полимерному материалу 08 со следующими изменениями:

- подвижная фаза: тетрагидрофуран Р - ацетонитрил Р (20:80 об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

- детектор: спектрофотометрический, длина волны 270 нм;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S22, соответствующего контрольного раствора и раствора сравнения (л).

Идентификация пиков: идентифицируют пик добавки к полимерному материалу 18, используя хроматограмму, прилагаемую к СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 18 и хроматограмму раствора сравнения (л).

Время удерживания: для двух основных пиков добавки к полимерному материалу 18 составляет около 3,3 мин и около 6,6 мин.

Хроматограмма, полученная с помощью испытуемого раствора S22, имеет два основных пика добавки к полимерному материалу 18. Сумма площадей этих пиков должна составлять не

менее 50% от суммы площадей всех пиков добавки к полимерному материалу 18.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 6,0 между пиками двух основных пиков на хроматограмме раствора сравнения (л).

На хроматограмме испытуемого раствора S22 должны обнаруживаться пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе, и могут обнаруживаться второстепенные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания:

- суммируют площади всех пиков, соответствующих добавке к полимерному материалу 18 (времена удерживания между 2,0 мин и 9,5 мин);

- используют концентрацию СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 18 в растворе сравнения (л);

Пределы содержания:

- сумма площадей пиков добавок к полимерному материалу 18: не более 0,1%;

- неучитываемый предел: любой пик с площадью менее 0,3% от общей площади.

Нефенольные антиоксиданты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор S23. 100 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 2 мл метиленхлорида подкисленного Р.

Раствор сравнения (м). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 14 растворяют в 10 мл метиленхлорида Р. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (н). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 15 растворяют в 10 мл метиленхлорида Р. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (о). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 16 растворяют в 10 мл метиленхлорида Р. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (п). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 17 растворяют в 10 мл метиленхлорида Р. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (р). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 16 и 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 17 растворяют в 10 мл метиленхлорида Р. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р;

- подвижная фаза А: гексан Р;

- подвижная фаза Б: метиленхлорид Р;

- объем наносимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S23, раствора сравнения (р) и растворов сравнения, которые соответствуют всем фенольным и нефенольным антиоксидантам, входящим в состав материала типового образца испытуемого полиолефина;

- пробег фронта подвижной фазы: не менее 18 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; после высушивания хроматографируют на расстояние не менее 17 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: просматривание в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм, опрыскивание спиртовым раствором йода Р и просматривание через 10 - 15 мин в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм;

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора сравнения (р) должны обнаруживаться 2 четко разделенных пятна.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора S23 должны обнаруживаться пятна на уровне соответствующих пятен на хроматограммах растворов сравнения и не превышать их по интенсивности.

Добавка к полимерному материалу 22. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28).

Испытуемый раствор. 25 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 10 мл толуола Р и 10 мл раствора 10 г/л тетрабутиламмония гидроксида Р в смеси толуол Р - этанол безводный Р (35:65 об/об), кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и при необходимости фильтруют.

Раствор сравнения. 30 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 22 растворяют в 50 мл толуола Р. 1 мл полученного раствора добавляют к 25 мл контрольного раствора S2 и выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 10 мл толуола Р и 10 мл раствора 10 г/л тетрабутиламмония гидроксида Р в смеси толуол Р - этанол безводный Р (35:65 об/об), кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и при необходимости фильтруют.

Условия хроматографирования:

- колонка: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем аминопропилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: этанол безводный Р - гексан Р (11:89 об/об);

- скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

- детектор: спектрофотометрический, длина волны 227 нм;

- объем вводимый пробы: по 20 мкл;

- время хроматографирования: 10 мин.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 7,0 между пиками добавки к полимерному материалу 07 и добавки к полимерному материалу 08 на хроматограмме раствора сравнения (а).

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика, соответствующего диольному компоненту в добавке к полимерному материалу 22, не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора сравнения.

Амиды и стеараты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор S23, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании Нефенольные антиоксиданты.

Раствор сравнения (с). 20 мг СО ФЕАЭС стеариновой кислоты (добавка к полимерному материалу 19) растворяют в 10 мл метиленхлорида Р.

Раствор сравнения (т). 40 мг олеаида (СО ФЕАЭС добавка к полимерному материалу 20) растворяют в 20 мл метиленхлорида Р.

Раствор сравнения (у). 40 мг эрукаида (СО ФЕАЭС добавка к полимерному материалу 21) растворяют в 20 мл метиленхлорида Р.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р (2 штуки).

А. - подвижная фаза: этанол безводный Р - триметилпентан Р (25:75 об/об);

- объем наносимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (с);

- пробег фронта подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: опрыскивание раствором 2 г/л натриевой соли дихлорфенолиндофенола Р в этаноле безводном Р и нагревание при температуре 120 °С в течение нескольких минут для усиления интенсивности пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора пятно, соответствующее добавке к полимерному материалу 19, должно обнаруживаться на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения (с) (R_f около 0,5) и не превышать его по интенсивности.

Б. - подвижная фаза А: гексан Р;

- подвижная фаза Б: метанол Р - метиленхлорид Р (5:95 об/об);

- объем наносимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (т) и (у);

- пробег фронта подвижной фазы: не менее 13 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; после высушивания хроматографируют на расстояние не менее 10 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: опрыскивание раствором 40 г/л фосфорномолибденовой кислоты Р в этаноле безводном Р и нагревание при температуре 120 °С до появления пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора пятна, соответствующие добавке к полимерному материалу 20 или добавке к полимерному материалу 21, должны обнаруживаться на уровне соответствующих пятен на хроматограммах растворов сравнения (т) и (у) (R_f около 0,2) и не превышать их по интенсивности.

204010002-2022

2.4.1.2. Полиэтилен без добавок

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на полиэтилен без добавок, предназначенный для производства упаковок для лекарственных препаратов парентерального и офтальмологического применений.

Полиэтилен без добавок получают полимеризацией этилена под высоким давлением в присутствии кислорода или инициаторов образования свободных радикалов.

СВОЙСТВА

Описание. Однородные шарики, гранулы, порошок или после переработки полупрозрачные пластинки разной толщины, или после преобразования виды первичной упаковки.

Растворимость. Практически не растворим в воде, этаноле безводном, гексане и метаноле, растворим в горячих ароматических углеводородах.

Размягчается при температуре выше 65 °С.

Относительная плотность. От 0,910 до 0,937.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

А. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23).

К 0,25 г образца испытуемого материала прибавляют 10 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на пластинку натрия хлорида или на диск с калия бромидом Р и досуха выпаривают в сушильном шкафу при температуре 80 °С.

Также спектр может быть непосредственно записан на вырезанном фрагменте соответствующего размера пластин, гранул или пленок горячего прессования с использованием нарушенного полного внутреннего отражения.

На инфракрасном спектре испытуемого образца должны обнаруживаться максимумы поглощения при всех волновых числах 2915 см⁻¹, 2848 см⁻¹, 1471 см⁻¹, 1465 см⁻¹, 729 см⁻¹, 719 см⁻¹ (допустимое отклонение +/- 5 см⁻¹).

Полученный спектр должен соответствовать спектру материала типового образца.

Б. Испытуемый материал должен выдерживать дополнительные испытания на предельное содержание Добавки в соответствии с указаниями в [разделе](#) Испытания.

ИСПЫТАНИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. Раствор используется в течение 4 ч после приготовления. 25 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды Р и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. Часть раствора оставляют для проведения испытания на прозрачность и цветность. Оставшийся раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) [\(2.1.1.2\)](#).

Раствор S2. 2,0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 80 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч 30 мин. Охлаждают до температуры 60 °С и добавляют 120 мл метанола Р при постоянном перемешивании. Раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) [\(2.1.1.2\)](#). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси толуол Р - метанол Р (40:60 об/об), добавляют смыв к фильтрату и доводят объем полученного раствора такой же смесью растворителей до 250 мл. Также готовят контрольный раствор S2.

Раствор S3. 100 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Прибавляют 250 мл 0,1 М хлороводородной кислоты, кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Раствор охлаждают и декантируют.

Прозрачность раствора [\(2.1.2.1\)](#). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.1.2.2, [метод II](#)). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,15 мл раствора БКФ (BRP) индикатора Р; окраска индикатора должна измениться до синей при добавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого Р; раствор окрашивается в желтый цвет. Оранжевое окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты.

Поглощение/Оптическая плотность [\(2.1.2.24\)](#). Не более 0,2.

Определение проводят с использованием раствора S1 в области длин волн от 220 нм до 340 нм.

Восстанавливающие вещества. К 20 мл раствора S1 прибавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин и тотчас охлаждают, добавляют 1 г калия йодида Р и тотчас титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора крахмала Р. Параллельно проводят контрольный опыт. Разница между объемами титранта не должна превышать 0,5 мл.

Добавки. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии [\(2.1.2.26\)](#).

Испытуемый раствор. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5 мл метилхлорида Р. Используют контрольный раствор, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании Раствор S2.

Раствор сравнения. 20 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 15 и 20 мг СО ФЕАЭС

добавки к полимерному материалу 08 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля G Р;
- подвижная фаза А: гексан Р;
- подвижная фаза Б: метанол Р - метиленхлорид Р (5:95 об/об);
- объем наносимый пробы: 10 мкл;
- пробег фронта подвижной фазы: не менее 13 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; не менее 10 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б;
- высушивание: на воздухе;
- детектирование: опрыскивание раствором 40 г/л фосфорномолибденовой кислоты Р в этаноле (96%) Р и нагревание при температуре 120 °С до появления пятен.

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора сравнения должны обнаруживаться 2 четко разделенных пятна.

Требование:

- на хроматограмме испытуемого раствора не должны обнаруживаться пятна, кроме пятна, соответствующего олигомерам, которое может проявиться на фронте растворителя в камере с гексаном;
- не учитывают любые пятна, соответствующие пятнам на хроматограмме контрольного раствора.

Тяжелые металлы. (2.1.4.8, [метод А](#)). Не более 2,5 ppm.

50 мл раствора S3 упаривают до объема около 5 мл на водяной бане и доводят водой Р до 20 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2,5 мл стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р.

Сульфатная зола ([2.1.4.14](#)). Не более 0,02%.

Определение проводят с использованием 5,0 г испытуемого образца материала.

204010003-2022

2.4.1.3. Полиэтилен с добавками

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на полиэтилен с добавками, предназначенный для производства упаковок лекарственных препаратов парентерального и офтальмологического применений.

Полиэтилен с добавками получают полимеризацией этилена под давлением в присутствии катализатора или сополимеризацией этилена с не более 25% гомологами высших алкенов (от C₃

до С₁₀).

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В полимер вводят определенное количество добавок для улучшения его обработки, химических, физических и механических свойств в зависимости от цели предполагаемого назначения.

Полиэтилен может содержать не более трех антиоксидантов, одно или несколько смазывающих или антиадгезивных (препятствующих слипанию) веществ, а также титана диоксид в качестве средства, обеспечивающего непрозрачность материала для защиты от света. Добавки выбираются из нижеследующего перечня (при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа) в котором указано их максимально допустимое содержание:

- бутилгидрокситолуол (добавка к полимерному материалу 07): не более 0,125%;
- пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат] (добавка к полимерному материалу 09): не более 0,3%;
- 1,3,5-трис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-s-триазин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (добавка к полимерному материалу 13): не более 0,3%;
- октадецил-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат (добавка к полимерному материалу 11): не более 0,3%;
- этиленбис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-бутаноат] (добавка к полимерному материалу 08): не более 0,3%;
- диоктадецилдисульфид (добавка к полимерному материалу 15): не более 0,3%;
- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол (добавка к полимерному материалу 10): не более 0,3%;
- 2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спироби [1,3,2-диоксафосфинан] (добавка к полимерному материалу 14): не более 0,3%;
- дидодецил 3,3'-тиодипропионат (добавка к полимерному материалу 16): не более 0,3%;
- диоктадецил-3,3'-тиодипропионат (добавка к полимерному материалу 17): не более 0,3%;
- трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфит (добавка к полимерному материалу 12): не более 0,3%;

Общее содержание перечисленных выше антиоксидантных добавок не должно превышать 0,3%.

- гидротальцит: не более 0,5%;
- алканамиды: не более 0,5%;
- алкенамиды: не более 0,5%;
- натрия алюмосиликат: не более 0,5%;
- кремния диоксид (натуральный или синтетический, с покрытием или без покрытия): не более 0,5%;

- натрия бензоат: не более 0,5%;
- эфиры или соли жирных кислот: не более 0,5%;
- тринатрия фосфат: не более 0,5%;
- парафин жидкий (вазелиновое масло): не более 0,5%;
- цинка оксид: не более 0,5%;
- магния оксид: не более 0,2%;
- кальция стеарат или цинка стеарат или их смесь: не более 0,5%;
- титана диоксид, только для материалов упаковок офтальмологических лекарственных средств: не более 4%.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный составы каждой производственной серии соответствуют типовому образцу [\(2.4.2.3\)](#).

СВОЙСТВА

Описание. Порошок, однородные шарики, гранулы или после переработки пластинки разной толщины, после преобразования виды упаковки.

Растворимость. Практически не растворим в воде, этаноле безводном, гексане и метаноле, растворим в горячих ароматических углеводородах.

Размягчается при температуре от 70 °С до 140 °С.

Относительная плотность. От 0,890 до 0,965.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

А. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области [\(2.1.2.23\)](#).

К 0,25 г испытуемого образца материала прибавляют 10 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на пластинку натрия хлорида или на диск с калия бромидом Р и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре 80 °С.

Также спектр может быть непосредственно записан на вырезанном фрагменте соответствующего размера пластин, гранул или пленок горячего прессования с использованием нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО).

На инфракрасном спектре испытуемого образца должны обнаруживаться максимумы поглощения при всех волновых числах 2915 см⁻¹, 2848 см⁻¹, 1471 см⁻¹, 1465 см⁻¹, 729 см⁻¹, 719 см⁻¹ (допустимое отклонение +/- 5 см⁻¹).

Б. Испытуемый образец должен выдерживать дополнительные испытания на предельное содержание Добавки в соответствии с указаниями в [разделе Испытания](#).

В. (Выполняется только на непрозрачном полимере). Около 20 мг испытуемого образца

помещают в платиновый тигель с 1 г калия гидросульфата Р, нагревают до полного расплавления и охлаждают. Прибавляют 20 мл серной кислоты разбавленной Р, осторожно нагревают и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют 1 мл фосфорной кислоты Р и 1 мл водорода пероксида раствора концентрированного Р; если испытуемый образец содержит титана диоксид, должно наблюдаться оранжево-желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 25 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Прибавляют 500 мл воды Р и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. Часть раствора сохраняют для проведения испытания на прозрачность и цветность. Оставшийся раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2). Раствор используется в течение 4 ч после приготовления.

Раствор S2. 2,0 г испытуемого образца материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Прибавляют 80 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч 30 мин. Охлаждают до температуры 60 °С и добавляют при постоянном перемешивании 120 мл метанола Р. Раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси толуол Р - метанол Р (40:60 об/об), добавляют смыв к фильтрату и доводят такой же смесью растворителей до объема 250,0 мл. Также готовят контрольный раствор S2.

Раствор S3. 100 г испытуемого образца материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Прибавляют 250 мл 0,1 М хлороводородной кислоты, кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Раствор охлаждают и декантируют.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S1, добавляют 0,15 мл БКФ (BRP) индикатора раствор Р; окраска индикатора должна измениться до синей при добавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл раствора S1 добавляют 0,2 мл метилового оранжевого раствора Р, не более 1,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты должно израсходоваться до момента начала перехода окраски раствора от желтой до оранжевой.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Оптическая плотность раствора S1 в области длин волн от 220 нм до 340 нм не должна превышать 0,2.

Восстанавливающие вещества. К 20 мл раствора S1 прибавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин и немедленно охлаждают. Добавляют 1 г калия йодида Р и тотчас титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл крахмала раствор Р. Параллельно проводят контрольное испытание. Разница между объемами титранта не должна превышать 0,5 мл.

Алюминий. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разбавлением стандартного раствора алюминия ионов (200

ppm Al^{3+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии алюминия при длине волны 396,15 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 396,25 нм.

Проверяют отсутствие алюминия в используемой хлороводородной кислоте.

Ванадий. Не более 0,1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора ванадия (1 г/л V^{+5}) Р смесью хлороводородная кислота Р - вода Р (2:8 об/об).

Измеряют интенсивность эмиссии ванадия при длине волны 292,40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 292,35 нм.

Проверяют отсутствие ванадия в используемой хлороводородной кислоте.

Титан. (не для материалов, очищенных от диоксида титана). Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора титана ионов (100 ppm Ti^{3+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой Р.

Измеряют интенсивность эмиссии титана при длине волны 336,12 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 336,16 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой хлороводородной кислоте.

Хром. Не более 0,05 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора хрома (100 ppm Cr^{+6}) Р смесью хлороводородная кислота Р - вода Р (2:8 об/об).

Измеряют интенсивность эмиссии хрома при длине волны 205,55 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 205,50 нм.

Проверяют отсутствие хрома в используемой хлороводородной кислоте.

Цинк. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.1.2.22, метод I).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора цинка ионов (10 ppm Zn^{2+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 213,9 нм, используя в качестве источника излучения лампу с полым цинковым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлороводородной кислоте.

Цирконий. Не более 0,1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора циркония (1 г/л Zr^{+4}) Р смесью хлороводородная кислота Р - вода Р (2:8 об/об).

Измеряют интенсивность эмиссии циркония при длине волны 343,82 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 343,92 нм.

Проверяют отсутствие циркония в используемой хлороводородной кислоте.

Тяжелые металлы. (2.1.4.8, метод А). Не более 2,5 ppm.

50 мл раствора S3 упаривают на водяной бане до объема приблизительно 5 мл и доводят водой Р до 20,0 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2,5 мл стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb^{2+}) Р.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 1,0%.

Определение проводят из 5,0 г испытуемого образца материала.

Указанный допустимый предел не распространяется на полиэтилен, содержащий титана диоксид в качестве добавки, придающей непрозрачность материалу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Данные испытания следует проводить полностью или частично только в тех случаях, когда этого требует указанный состав полиэтилена.

Фенольные антиоксиданты. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28).

Смесь растворителей: ацетонитрил Р - тетрагидрофуран Р (50:50 об/об).

Испытуемый раствор S21. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл смеси растворителей. Используют контрольный раствор, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании Раствор S2.

Из приведенных ниже растворов сравнения готовят только те, которые необходимы для анализа фенольных антиоксидантов, входящих в состав испытуемого материала.

Раствор сравнения (а). 25,0 мг СО ФЕАЭС бутилгидрокситолуола (добавка к полимерному материалу 07) и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 08 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (б). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 09 и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 10 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (в). Готовят непосредственно перед использованием. 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 12

растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (г). 25,0 мг СО ФЕАЭС бутилгидрокситолуола (добавки к полимерному материалу 07) растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (д). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 08 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (е). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 13 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (ж). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 09 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (з). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 10 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (и). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (к). Готовят непосредственно перед использованием. 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 12 растворяют в 10,0 мл смеси растворителей. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объема 50,0 мл.

Вариант 1.

Если испытуемый материал содержит добавки к полимерным материалам 07 и (или) добавки к полимерным материалам 08, хроматографирование проводят в следующих условиях:

- колонка с длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: вода для хроматографии Р - ацетонитрил Р (30:70 об/об);

- скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

- детектор: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S21, соответствующего контрольного раствора, раствора сравнения (а) и раствора сравнения (г) или (д), или растворов сравнения (г) и (д);

- время хроматографирования: 30 мин.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 5,0 между пиками добавки к полимерному материалу 07 и добавки к полимерному материалу 08 на хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора S21 должны обнаруживаться пики,

соответствующие антиоксидантам, указанным в составе полиэтилена, и могут обнаруживаться второстепенные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания:

- для расчета содержания добавки к полимерному материалу 07 и (или) добавки к полимерному материалу 08 используют концентрацию соответствующего стандартного образца вещества в растворах сравнения (г) и (или) (д).

Пределы содержания:

- добавка к полимерному материалу 07: не более 0,125%;
- добавка к полимерному материалу 08: не более 0,3%.

Вариант 2.

Если испытуемый образец содержит один или несколько из следующих антиоксидантов:

- добавка к полимерному материалу 09;
- добавка к полимерному материалу 10;
- добавка к полимерному материалу 11;
- добавка к полимерному материалу 12;
- добавка к полимерному материалу 13;

то хроматографирование проводят в вышеописанных условиях со следующими изменениями:

- подвижная фаза: вода для хроматографии Р - тетрагидрофуран Р - ацетонитрил Р (10:30:60 об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S21, соответствующего контрольного раствора, раствора сравнения (б), раствора сравнения (в) и растворов сравнения антиоксидантов из вышеприведенного списка, входящих в состав испытуемого полиэтилена.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 09 и добавки к полимерному материалу 10 на хроматограмме раствора сравнения (б); не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 11 и добавки к полимерному материалу 12 на хроматограмме раствора сравнения (в).

На хроматограмме испытуемого раствора S21 должны обнаруживаться пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе, и могут обнаруживаться второстепенные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания:

- для расчета содержания добавок к полимерным материалам 09, 10, 11, 12 и (или) добавки к полимерному материалу 13 используют концентрацию соответствующего стандартного образца в растворах сравнения (ж), (з), (и), (к) и (или) (е).

Пределы содержания:

- добавка к полимерному материалу 09: не более 0,3%;
- добавка к полимерному материалу 10: не более 0,3%;
- добавка к полимерному материалу 11: не более 0,3%;
- добавка к полимерному материалу 12: не более 0,3%;
- добавка к полимерному материалу 13: не более 0,3%.

Нефенольные антиоксиданты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор S22. 100 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 2 мл метиленхлорида подкисленного Р.

Раствор сравнения (л). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 14 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (м). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 15 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (н). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 16 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (о). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 17 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (п). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 16 и 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 17 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля СЕ₂₅₄ Р;
- подвижная фаза А: гексан Р;
- подвижная фаза Б: метиленхлорид Р;
- объем наносимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S22, раствора сравнения (п) и растворов сравнения, соответствующие всем фенольным и нефенольным антиоксидантам и входящие в состав материала типового образца испытуемого полимера;
- высушивание: на воздухе;
- детектирование: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм, затем опрыскивают спиртовым раствором йода Р и через 10 - 15 мин просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическое разделение: не менее 18 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; после высушивания хроматографируют на расстояние не менее 17 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б.

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора сравнения (п) должны обнаруживаться два четко разделенных пятна.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора S22 должны обнаруживаться пятна на уровне соответствующих пятен на хроматограммах растворов сравнения и не превышать их по интенсивности.

Амиды и стеараты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор S22, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании Нефенольные антиоксиданты.

Раствор сравнения (р). 20 мг СО ФЕАЭС стеариновой кислоты (добавка к полимерному материалу 19) растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (с). 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 20 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Раствор сравнения (т). 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 21 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р (2 штуки).

А.

- подвижная фаза: этанол безводный Р - триметилпентан Р (25:75 об/об);

- объем наносимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора S22 и раствора сравнения (с);

- хроматографическое разделение: не менее 10 см от линии старта;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: пластинку опрыскивают раствором 2 г/л дихлорфенолиндофенола натриевой соли Р в этаноле безводном Р и нагревают при температуре 120 °С в течение нескольких мин для усиления интенсивности пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора S22 пятна, соответствующие добавке к полимерному материалу 19, должны обнаруживаться на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения (р) (R_f около 0,5) и не превышать его по интенсивности.

Б.

- подвижная фаза А: гексан Р;

- подвижная фаза Б: метанол Р - метиленхлорид Р (5:95 об/об);
- объем наносимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора S22 и растворов сравнения (т) и (у);
- хроматографическое разделение: не менее 13 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; после высушивания хроматографируют на расстояние не менее 10 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б;
- высушивание: на воздухе;
- детектирование: пластинку опрыскивают раствором 40 г/л фосфорномолибденовой Р кислоты в этаноле безводном Р и нагревают при температуре 120 °С до появления пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора S22 пятна, соответствующие добавке к полимерному материалу 20 или добавке к полимерному материалу 21, должны обнаруживаться на уровне соответствующих пятен на хроматограммах растворов сравнения (с) и (т) (R_F около 0,2) и не превышать их по интенсивности.

204010004-2022

2.4.1.4. Полипропилен

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на полипропилен для упаковок и укупочных средств для лекарственных препаратов парентерального и офтальмологического применения.

Полипропилен состоит из гомополимера пропилена или сополимера пропилена с содержанием не более 25% этилена или смеси (сплава) полипропилена с содержанием не более 25% полиэтилена. Полимер может содержать добавки.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В полимер вводят некоторое количество добавок в зависимости от цели предполагаемого назначения для оптимизации его химических, физических и механических свойств. Полипропилен может содержать не более трех антиоксидантов, одно или несколько смазывающих или антиадгезивных (препятствующих слипанию) веществ, а также титана диоксид в качестве средства, обеспечивающего непрозрачность, когда полимер должен обеспечивать защиту от света.

Добавки выбираются из нижеследующего перечня (при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа) в котором указано их максимально допустимое содержание:

- бутилгидрокситолуол (добавка к полимерному материалу 07): не более 0,125%;
- пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат] (добавка к полимерному материалу 09): не более 0,3%;
- 1,3,5-трис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-s-триазин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (добавка к полимерному материалу 13): не более 0,3%;

- октадецил-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат (добавка к полимерному материалу 11 к полимеру): не более 0,3%;
- этиленбис[3,3-бис[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-бутаноат] (добавка к полимерному материалу 08): не более 0,3%;
- диоктадецилдисульфид (добавка к полимерному материалу 15): не более 0,3%;
- 2,2',2'',6,6',6''-гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол (добавка к полимерному материалу 10): не более 0,3%;
- 2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спироби[1,3,2-диоксафосфинан] (добавка к полимерному материалу 14): не более 0,3%;
- дидодецил-3,3'-тиодипропионат (добавка к полимерному материалу 16): не более 0,3%;
- диоктадецил-3,3'-тиодипропионат (добавка к полимерному материалу 17): не более 0,3%;
- трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфит (добавка к полимерному материалу 12): не более 0,3%;

Общее содержание перечисленных выше антиоксидантных добавок не должно превышать 0,3%.

- гидротальцит: не более 0,5%;
- алканамиды: не более 0,5%;
- алкенамиды: не более 0,5%;
- натрия алюмосиликат: не более 0,5%;
- кремния диоксид (натуральный или синтетический, с покрытием или без покрытия): не более 0,5%;
- натрия бензоат: не более 0,5%;
- эфиры или соли жирных кислот: не более 0,5%;
- тринатрия фосфат: не более 0,5%;
- парафин жидкий (вазелиновое масло): не более 0,5%;
- цинка оксид: не более 0,5%;
- магния оксид: не более 0,2%;
- кальция стеарат или цинка стеарат или их смесь: не более 0,5%;
- титана диоксид, только для материалов упаковок, предназначенных для лекарственных офтальмологических препаратов, не более 4%.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный составы каждой производственной серии соответствуют типовому образцу (2.4.2.3).

СВОЙСТВА

Описание. Порошок, однородные шарики, гранулы или после переработки пластинки

разной толщины, или после преобразования виды упаковки.

Растворимость. Практически не растворим в воде, этаноле безводном, гексане и метаноле, растворим в горячих ароматических углеводородах.

Размягчается при температуре около 120 °С.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого полипропилена при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

А. Определение проводят методом абсорбционной спектроскопии в инфракрасной области (2.1.2.23).

К 0,25 г испытуемого образца материала прибавляют 10 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного горячего раствора помещают на пластинку натрия хлорида или на диск с калия бромидом Р и сушат при температуре 80 °С.

Также спектр может быть непосредственно записан на вырезанном фрагменте соответствующего размера пластин, гранул или пленок горячего прессования с использованием нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО).

На инфракрасном спектре испытуемого образца должны обнаруживаться максимумы поглощения при всех волновых числах 2915 см⁻¹, 2848 см⁻¹, 1471 см⁻¹, 1465 см⁻¹, 729 см⁻¹, 719 см⁻¹ (допустимое отклонение +/- 5 см⁻¹).

Полученный спектр должен соответствовать спектру материала типового образца.

Б. Испытуемый материал должен выдерживать дополнительные испытания на предельное содержание Добавки в соответствии с указаниями в разделе Испытания.

В. (Выполняется только на непрозрачном полипропилене). 20 мг испытуемого образца материала помещают в платиновый тигель с 1 г калия гидросульфата Р, смешивают и нагревают до полного расплавления и охлаждают. Прибавляют 20 мл серной кислоты разбавленной Р, осторожно нагревают и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют 1 мл фосфорной кислоты Р и 1 мл раствора водорода пероксида концентрированного Р; если испытуемый образец материала содержит титана диоксид, должно наблюдаться оранжево-желтое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Образцы испытуемого полипропилена при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. Раствор S1 может быть использован в течение 4 ч после приготовления. 25 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды Р и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. Часть раствора сохраняют для проведения испытания на прозрачность и цветность. Оставшийся раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2).

Раствор S2. 2,0 г испытуемого образца материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 80 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 90 мин. Охлаждают до температуры 60 °С и добавляют 120 мл метанола Р при постоянном перемешивании. Раствор фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси толуол Р - метанол Р (40:60 об/об), добавляют смыв к фильтрату и доводят объем полученного раствора такой же

смесью растворителей до 250,0 мл. Также готовят контрольный раствор S2.

Раствор S3. 100 г испытуемого образца материала помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 250 мл 0,1 М хлороводородной кислоты, кипятят с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Охлаждают и декантируют раствор.

Прозрачность раствора S1 (2.1.2.1). Опалесценция раствора S1 не должна превышать опалесценцию суспензию сравнения II.

Цветность раствора S1 (2.1.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,15 мл БКФ (BRP) индикатора раствор Р; окраска индикатора должна измениться до синей при добавлении не более 1,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл раствора S1 прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого Р; не более 1,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты должно израсходоваться до момента начала перехода окраски раствора от желтой до оранжевой.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Оптическая плотность раствора S1 в области от 220 нм до 340 нм не должна превышать 0,2.

Восстанавливающие вещества. К 20 мл раствора S1 прибавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин и сразу охлаждают. Добавляют 1 г калия йода Р и немедленно титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствор крахмала Р. Параллельно проводят контрольное испытание. Разница между объемами титранта не должна превышать 0,5 мл.

Алюминий. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разбавлением стандартного раствора алюминия ионов (200 ppm Al^{3+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии алюминия при длине волны 396,15 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 396,25 нм.

Проверяют отсутствие алюминия в используемой хлороводородной кислоте.

Ванадий. Не более 0,1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разбавлением стандартного раствора ванадия (1 г/л V^{+5}) Р смесью хлороводородная кислота Р - вода Р (2:8 об/об).

Измеряют интенсивность эмиссии ванадия при длине волны 292,40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 292,35 нм.

Проверяют отсутствие ванадия в используемой хлороводородной кислоте.

Титан. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора титана ионов (100 ppm Ti^{3+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии титана при длине волны 336,12 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 336,16 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой хлороводородной кислоте.

Хром. Не более 0,05 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (2.1.2.21).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разбавлением стандартного раствора хрома (100 ppm Cr^{+6}) Р смесью хлороводородная кислота Р - вода Р (2:8 об/об).

Измеряют интенсивность эмиссии хрома при длине волны 205,55 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 205,50 нм.

Проверяют отсутствие хрома в используемой хлороводородной кислоте.

Цинк. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.1.2.22, метод I).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора цинка ионов (10 ppm Zn^{2+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют поглощение полученных растворов при длине волны 213,9 нм, используя как источник излучения лампу с полым цинковым катодом и воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлороводородной кислоте.

Тяжелые металлы. (2.1.4.8, метод А). Не более 2,5 ppm.

50 мл раствора S3 упаривают до объема приблизительно 5 мл на водяной бане и доводят водой Р до 20,0 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 2,5 мл стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb^{2+}) Р.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 1,0%.

Определение проводят из 5,0 г испытуемого образца материала. Указанный допустимый предел не распространяется на полипропилен, содержащий титана диоксид в качестве добавки, придающей непрозрачность материалу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Данные испытания следует проводить полностью или частично только в тех случаях, когда этого требует указанный состав или область использования полипропилена.

Фенольные антиоксиданты. Испытание проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28).

Испытуемый раствор S21. 50 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. Используют контрольный раствор, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании Раствор S2.

Из приведенных ниже растворов сравнения готовят только те, которые необходимы для анализа фенольных антиоксидантов, входящих в состав испытуемого образца материала.

Раствор сравнения (а). 25,0 мг СО ФЕАЭС бутилгидрокситолуола (добавка к полимерному материалу 07) и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 08 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (б). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 09 и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 10 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (в). Готовят непосредственно перед применением. 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 и 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 12 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (г). 25,0 мг СО ФЕАЭС бутилгидрокситолуола добавка к полимерному материалу 07 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (д). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 08 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (е). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 13 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (ж). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 09 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (з). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 10 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (и). 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (к). Готовят непосредственно перед применением. 60,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 12 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила

Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Вариант 1. Если испытуемый полипропилен содержит добавку к полимерному материалу 07 и (или) добавку к полимерному материалу 08, то хроматографирование проводят в следующих условиях:

- колонка: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: вода для хроматографии Р - ацетонитрил Р (30:70 об/об);

- скорость подвижной фазы: 2 мл/мин;

- детектор: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S21, соответствующего контрольного раствора, раствора сравнения (а) и (или) раствора сравнения (г) или (д), или растворов сравнения (г) и (д);

- время хроматографирования: 30 мин.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 5,0 между пиками добавки к полимерному материалу 07 и добавки к полимерному материалу 08 хроматограмме раствора сравнения (а).

На хроматограмме испытуемого раствора S21 должны обнаруживаться пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе полиолефина, и могут обнаруживаться второстепенные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания:

- для расчета содержания добавки к полимерному материалу 07 и (или) добавки к полимерному материалу 08 используют концентрацию соответствующего стандартного образца вещества в растворах сравнения (г) и (или) (д).

Пределы содержания:

- добавка к полимерному материалу 07: не более 0,125%;

- добавка к полимерному материалу 08: не более 0,3%.

Вариант 2. Если испытуемый полипропилен содержит один или более из следующих антиоксидантов:

- добавка к полимерному материалу 09;

- добавка к полимерному материалу 10;

- добавка к полимерному материалу 11;

- добавка к полимерному материалу 12;

- добавка к полимерному материалу 13;

хроматографирование проводят в вышеописанных условиях со следующими изменениями:

- подвижная фаза: вода для хроматографии Р - тетрагидрофуран Р - ацетонитрил Р (10:30:60 об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого образца S21, соответствующего контрольного раствора, раствора сравнения (б), раствора сравнения (в) и растворов сравнения антиоксидантов из вышеприведенного списка, входящих в состав испытуемого материала.

Пригодность хроматографической системы:

- разрешение: не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 09 и добавки к полимерному материалу 10 на хроматограмме раствора сравнения (б); не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 11 и добавки к полимерному материалу 12 на хроматограмме раствора сравнения (в).

На хроматограмме испытуемого раствора S21 должны обнаруживаться пики, соответствующие антиоксидантам, указанным в составе, и могут обнаруживаться второстепенные пики, соответствующие пикам на хроматограмме контрольного раствора.

Расчет содержания:

- Для расчета содержания добавок к полимерным материалам 09, 10, 11, 12 и (или) добавки к полимерному материалу 13 используют концентрацию соответствующего стандартного образца вещества в растворах сравнения (ж), (з), (и), (к) и (или) (е).

Пределы содержания:

- добавка к полимерному материалу 09: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 10: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 11: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 12: не более 0,3%;

- добавка к полимерному материалу 13: не более 0,3%.

Нефенольные антиоксиданты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор S22. 100 мл раствора S2 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 2 мл метиленхлорида подкисленного Р.

Раствор сравнения (л). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 14 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (м). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 15 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (н). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 16 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (о). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 17 растворяют в

метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Раствор сравнения (п). 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 16 и 60 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерным материалам 17 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом подкисленным Р до объема 10 мл.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р;

- подвижная фаза А: гексан Р;

- подвижная фаза Б: метиленхлорид Р;

- объем наносимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора S22, раствора сравнения (о) и растворов сравнения, которые соответствуют всем фенольным и нефенольным антиоксидантам, входящим в состав типового образца испытуемого полиолефина;

- хроматографическое разделение: не менее 18 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; после высушивания хроматографируют на расстояние не менее 17 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм, затем опрыскивают спиртовым раствором йода Р и через 10 - 15 мин просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Пригодность хроматографической системы:

- на хроматограмме раствора сравнения (п) должны обнаруживаться два четко разделенных пятна.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора S22 должны обнаруживаться пятна на уровне соответствующих пятен на хроматограммах растворов сравнения и не превышать их по интенсивности.

Амиды и стеараты. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор S22, приготовленный в соответствии с указаниями в испытании Нефенольные антиоксиданты.

Раствор сравнения (р). 20 мг СО ФЕАЭС стеариновой кислоты (добавки к полимерному материалу 19) растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 10 мл.

Раствор сравнения (с). 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 20 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Раствор сравнения (т). 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 21 растворяют в метиленхлориде Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 20 мл.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ P (2 штуки).

Вариант 1.

- подвижная фаза: этанол безводный P - триметилпентан P (25:75 об/об);

- объем наносимой пробы: по 10 мкл раствора S22 и раствора сравнения (p);

- хроматографическое разделение: не менее 10 см от линии старта;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: пластинку опрыскивают раствором 2 г/л дихлорфенолиндофенола натриевой соли P в этаноле безводном P и нагревают при температуре 120 °С в течение нескольких мин для усиления интенсивности пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора S22 пятно, соответствующее добавке к полимерному материалу 19, должно обнаруживаться на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения (p) (R_F около 0,5) и не превышать его по интенсивности.

Вариант 2.

- подвижная фаза А: гексан P;

- подвижная фаза Б: метанол P - метиленхлорид P (5:95 об/об);

- объем наносимой пробы: по 10 мкл раствора S22 и растворов сравнения (с) и (т);

- хроматографическое разделение: не менее 13 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; после высушивания хроматографируют на расстояние не менее 10 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: пластинку опрыскивают раствором 40 г/л фосфорномолибденовой кислоты P в этаноле безводном P и нагревают при температуре 120 °С до появления пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора S22 пятна, соответствующие добавке к полимерным материалам 20 или добавке к полимерным материалам 21, должны обнаруживаться на уровне соответствующих пятен на хроматограммах растворов сравнения (с) и (т) (R_F около 0,2) и не превышать их по интенсивности.

204010005-2022

2.4.1.5. Полиэтиленвинилацетат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на полиэтиленвинилацетат для упаковок и трубок для лекарственных препаратов общего парентерального питания.

Полиэтиленвинилацетат получают сополимеризацией смеси этилена и винилацетата. В

полиэтиленвинилацетате для производства упаковок должно содержаться не более 25% винилацетата и для производства трубок - не более 30% винилацетата.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В полимер вводят некоторое количество добавок в зависимости от цели предполагаемого назначения для оптимизации его химических, физических и механических свойств. Добавки выбираются из нижеследующего перечня (при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа) в котором указано их максимально допустимое содержание. Полиэтиленвинилацетат может содержать не более трех из следующих антиоксидантов:

- бутилгидрокситолуол (добавка к полимерному материалу 07): не более 0,125%;
- пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат] (добавка к полимерному материалу 09): не более 0,2%;
- октадецил-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат (добавка к полимерному материалу 11): не более 0,2%;
- трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфит (добавка к полимерному материалу 12): не более 0,2%;
- 2,2',2'', 6,6',6''гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол (добавка к полимерному материалу 10): не более 0,2%.

Полиэтиленвинилацетат также может содержать:

- олеамид (добавка к полимерному материалу 20): не более 0,5%;
- эрукамид (добавка к полимерному материалу 21): не более 0,5%;
- кальция стеарат или цинка стеарат или смесь этих компонентов: не более 0,5%;
- кальция карбонат или калия гидроксид: не более 0,5%;
- кремния диоксид коллоидный: не более 0,2%.

Поставщик полиэтиленвинилацетата должен гарантировать, что качественный и количественный составы каждой производственной серии соответствуют типовому образцу (2.4.2.3).

СВОЙСТВА

Описание. Однородные шарики, гранулы или после переработки полупрозрачные пластинки, или трубки разной толщины, или образцы готовых продуктов.

Растворимость. Растворим в горячих ароматических углеводородах, практически не растворим в воде, в этаноле безводном, метаноле и гексане, однако гексан растворяет низкомолекулярные полимеры.

При сжигании пламя окрашивается в синий цвет.

Температура размягчения испытуемого полиэтиленвинилацетата изменяется в зависимости от содержания винилацетата; она снижается приблизительно от 100 °С (при содержании нескольких процентов винилацетата) до 70 °С (при содержании 30% винилацетата).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого полиэтиленвинилацетата при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23).

К 0,25 г испытуемого образца прибавляют 10 мл толуола Р и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Несколько капель полученного раствора помещают на пластинку натрия хлорида или на диск с калия бромидом Р и выпаривают растворитель досуха в сушильном шкафу при температуре 80 °С.

Также спектр может быть непосредственно записан на вырезанном фрагменте соответствующего размера пластин, гранул или пленок горячего прессования с использованием нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО).

На инфракрасном спектре испытуемого образца должны обнаруживаться максимумы поглощения при всех волновых числах 2920 см^{-1} , 2850 см^{-1} , 1740 см^{-1} , 1240 см^{-1} , 1020 см^{-1} , 720 см^{-1} и 610 см^{-1} (допустимое отклонение $\pm 5\text{ см}^{-1}$).

Полученный спектр должен соответствовать спектру материала типового образца.

ИСПЫТАНИЯ

Образцы испытуемого полиэтиленвинилацетата при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 2,0 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой. Прибавляют 80 мл толуола Р и нагревают с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 90 мин. Охлаждают до температуры 60 °С и добавляют при постоянном перемешивании 120 мл метанола Р. Фильтруют раствор через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2). Колбу и фильтр промывают 25 мл смеси толуол Р - метанол Р (40:60 об/об), добавляют их к фильтрату и доводят той же смесью растворителей до объема 250 мл.

Раствор S2. 25 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой крышкой. Прибавляют 500 мл воды Р и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Охлаждают и декантируют раствор. Часть раствора сохраняют для проведения испытания на прозрачность и цветность. Остаток раствора фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2). Раствор S2 может быть использован в течение 4 ч после приготовления.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II).

Раствор S2 должен быть бесцветным

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S2 добавляют 0,15 мл БКФ (BRP) индикатора раствор Р: окраска индикатора должна измениться до синей при добавлении не более 1,0 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 100 мл раствора S2 прибавляют 0,2 мл метилового оранжевого раствора Р; не более 1,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты должно израсходоваться до момента начала перехода окраски раствора от желтой до оранжевой.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Оптическая плотность раствора S2 в области от 220 нм до 340 нм не должна превышать 0,2.

Восстанавливающие вещества. К 20,0 мл раствора S2 прибавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Кипятят с обратным

холодильником в течение 3 мин и сразу охлаждают. Добавляют 1 г калия йодида Р и сразу титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствор крахмала Р. Параллельно проводят контрольный опыт. Разница между объемами титранта не должна превышать 0,5 мл.

Амиды и стеараты. Испытание проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Испытуемый раствор. 100 мл раствора S1 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 2 мл метилхлорида подкисленного Р.

Раствор сравнения (а). 20 мг СО ФЕАЭС стеариновой кислоты (добавка к полимерному материалу 19) растворяют в 10 мл метилхлорида Р.

Раствор сравнения (б). 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 20 растворяют в 20 мл метилхлорида Р.

Раствор сравнения (в). 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 21 растворяют в 20 мл метилхлорида Р.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р (2 штуки).

Вариант 1.

- подвижная фаза: этанол безводный Р - триметилпентан Р (25:75 об/об);

- объем наносимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а);

- хроматографическое разделение: не менее 10 см от линии старта;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: пластинку опрыскивают раствором 2 г/л дихлорфенолиндофенола натриевой соли Р в этаноле безводном Р и нагревают при температуре 120 °С в течение нескольких мин для усиления интенсивности пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора пятно, которое соответствует добавке к полимерному материалу 19, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограмме раствора сравнения (а).

Вариант 2.

- подвижная фаза А: гексан Р;

- подвижная фаза Б: метанол Р - метилхлорид Р (5:95 об/об);

- объем наносимой пробы: по 10 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения (б) и (в);

- хроматографическое разделение: не менее 13 см от линии старта с использованием подвижной фазы А; после высушивания хроматографируют на расстояние не менее 10 см от линии старта с использованием подвижной фазы Б;

- высушивание: на воздухе;

- детектирование: пластинку опрыскивают раствором 40 г/л фосфорномолибденовой

кислоты Р в этаноле безводном Р и нагревают при температуре 120 °С до появления пятен.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора пятна, соответствующие добавке к полимерному материалу 21 или добавке к полимерному материалу 20, не должны быть интенсивнее пятен на хроматограммах растворов сравнения (б) и (в) соответственно.

Фенольные антиоксиданты. Определение проводят методом жидкостной хроматографии (2.1.2.28).

Смесь растворителей: ацетонитрил Р, тетрагидрофуран Р (50:50 об/об).

Испытуемый раствор (а). 50 мл раствора S1 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р.

Испытуемый раствор (б). 50 мл раствора S1 выпаривают досуха в вакууме при температуре 45 °С. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл метиленхлорида Р.

Раствор сравнения (а). 25,0 мг бутилгидрокситолуола СО ФЕАЭС (добавка к полимерному материалу 07) и 40,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 10, 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерным материалам 09 и 40 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 растворяют в 10,0 мл смеси равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р. 2,0 мл полученного раствора доводят смесью равных объемов ацетонитрила Р и тетрагидрофурана Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (б). 40,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 11 и 40,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 12 растворяют в 10,0 мл метиленхлорида Р. 2 мл полученного раствора доводят метиленхлоридом Р до объема 50,0 мл.

Условия хроматографирования:

- колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

- подвижная фаза: вода Р - тетрагидрофуран Р - ацетонитрил Р (10:30:60 об/об/об);

- скорость подвижной фазы: 1,5 мл/мин;

- детектор: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (а) и раствора сравнения (а).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (а):

- разрешение: не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 09 и добавки к полимерному материалу 10;

- число теоретических тарелок: не менее 2500, рассчитанное по пику добавки 07 к полимеру.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора (а) должны обнаруживаться только основные пики, соответствующие пикам раствора сравнения (а) с временем удерживания более 2 мин.;

- на хроматограмме испытуемого раствора (а) площади пиков не должны превышать

площади соответствующих пиков, кроме последнего пика, на хроматограмме раствора сравнения (а).

Если на хроматограмме испытуемого раствора (а) обнаруживается пик с тем же временем удерживания, что и для антиоксиданта, элюированного из раствора сравнения (а), испытания проводят со следующими изменениями:

- подвижная фаза: вода Р - 2-пропанол Р - метанол Р (5:45:50 об/об/об);
- объем вводимой пробы: по 20 мкл испытуемого раствора (б) и раствора сравнения (б).

Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения (б):

- разрешение: не менее 2,0 между пиками добавки к полимерному материалу 11 и добавки к полимерному материалу 12.

Предел содержания:

- на хроматограмме испытуемого раствора (б) должны обнаруживаться только основные пики, соответствующие пикам на хроматограмме раствора сравнения (б) с временем удерживания более 3 мин;

- на хроматограмме испытуемого раствора (б) площади пиков не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограмме раствора сравнения (б).

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 1,2%. Определение проводят из 5,0 г испытуемого полиэтиленвинилацетата.

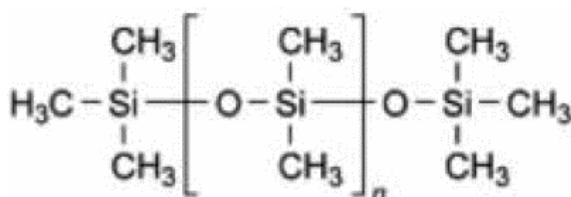
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

От 0,250 до 1,000 г испытуемого полиэтиленвинилацетата, в соответствии с содержанием винилацетата в сополимере, помещают в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 300 мл с магнитной мешалкой. Прибавляют 40 мл ксилола Р. Кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 4 ч. Охлаждают при постоянном перемешивании до начала образования осадка и медленно добавляют 25,0 мл калия гидроксида спиртового раствора Р1. Повторно кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 3 ч. Охлаждают при постоянном перемешивании, промывают холодильник 50 мл воды Р и добавляют в колбу 30,0 мл 0,05 М серной кислоты раствора. Содержимое колбы переносят в лабораторный стакан вместимостью 400 мл. Колбу ополаскивают дважды порциями по 50 мл раствора 200 г/л натрия сульфата безводного Р и трижды порциями по 20 мл воды Р и добавляют смывы в тот же лабораторный стакан. Титруют избыток серной кислоты 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (2.1.2.19). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора серной кислоты соответствует 8,609 мг винилацетата.

204010006-2022

2.4.1.6. Силиконовое масло, используемое в качестве смазывающей добавки



ОПИСАНИЕ

Силиконовое масло, используемое в качестве смазывающей добавки, представляет собой полидиметилсилоксан, полученный гидролизом и поликонденсацией дихлордиметилсилана и хлортриметилсилана. Существуют различные марки силиконового масла, которые характеризуются числом, указывающим величину ее номинальной вязкости и которую приводят после названия.

Степень полимеризации силиконовых масел, используемых в качестве смазывающих добавок (n = от 400 до 1200), должна быть такой, чтобы их кинематическая вязкость находилась в номинальных пределах от $10^3 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ до $30 \cdot 10^3 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость различной вязкости, практически не растворима в воде и метаноле, смешивается с этилацетатом, метилэтилкетонем и толуолом, очень мало растворима в этаноле безводном.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Испытуемый образец должен соответствовать требованиям к кинематической вязкости при температуре $25 \text{ }^\circ\text{C}$, указанным в [разделе](#) Испытания.

Б. Инфракрасный спектр ([2.1.2.23](#)) испытуемого образца должен соответствовать спектру СО ФЕАЭС силиконового масла. Область спектра от 850 см^{-1} до 750 см^{-1} не принимают во внимание, так как в ней могут выявляться небольшие различия, обусловленные степенью полимеризации.

В. $0,5 \text{ г}$ испытуемого образца помещают в пробирку и нагревают над небольшим пламенем до появления белых паров. Пробирку переворачивают над другой пробиркой, содержащей 1 мл раствора 1 г/л хромотроповой кислоты натриевой соли Р в серной кислоте Р, таким образом, чтобы пары достигли раствора. Вторую пробирку встряхивают в течение 10 с и нагревают на водяной бане в течение 5 мин ; появляется фиолетовое окрашивание.

Г. Сульфатная зола ([2.1.4.14](#)), полученная в платиновом тигле с 50 мг испытуемого образца, должна представлять собой белый порошок, дающий реакцию на силикаты ([2.1.3.1](#)).

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность. К $2,0 \text{ г}$ испытуемого образца прибавляют 25 мл смеси равных объемов этанола безводного Р и эфира Р, добавляют $0,2 \text{ мл}$ раствора бромтимолового синего Р1 и взбалтывают; не более $0,15 \text{ мл}$ $0,01 \text{ М}$ раствора натрия гидроксида должно израсходоваться до перехода окраски раствора в синий цвет.

Вязкость ([2.1.2.8](#)). Динамическую вязкость определяют при температуре $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Кинематическую вязкость рассчитывают, принимая относительную плотность, равную $0,97$. Кинематическая вязкость должна быть не менее 95% и не более 105% от номинальной вязкости, указанной на упаковке.

Минеральные масла. 2 мл испытуемого образца помещают в пробирку и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм ; флуоресценция испытуемого образца не должна быть интенсивнее флуоресценции раствора, содержащего $0,1 \text{ ppm}$ хинина сульфата Р в $0,005 \text{ М}$ растворе серной кислоты, при исследовании в тех же условиях.

Фенилированные соединения. Показатель преломления ([2.1.2.6](#)) должен быть не более $1,410$.

Тяжелые металлы. Не более 5 ppm.

1,0 г испытуемого образца перемешивают с метиленхлоридом Р и доводят тем же растворителем до объема 20 мл. Добавляют 1,0 мл свежеприготовленного раствора 0,02 г/л дитизона Р в метиленхлориде Р, 0,5 мл воды Р и 0,5 мл смеси раствор аммиака разбавленный Р2 - раствор 2 г/л гидроксилamina гидрохлорида Р (1:9 об/об).

Параллельно готовят раствор сравнения. К 20 мл метиленхлорида Р прибавляют 1,0 мл свежеприготовленного раствора 0,02 г/л дитизона Р в метиленхлориде Р, 0,5 мл стандартного раствора свинца ионов (10 ppm Pb²⁺) Р и 0,5 мл смеси раствор аммиака разбавленный Р2 - раствор 2 г/л гидроксилamina гидрохлорида Р (1:9 об/об). Полученный раствор энергично встряхивают в течение 1 мин. Красное окрашивание раствора испытуемого образца не должно быть интенсивнее окрашивания раствора сравнения.

Летучие вещества. Не более 2,0%.

Испытание проводят из 2,00 г испытуемого образца при нагревании в печи при температуре 150 °С в течение 24 ч. Испытание проводят, используя чашку диаметром 60 мм и глубиной 10 мм.

МАРКИРОВКА

Указывают:

- номинальную вязкость в виде числа, помещенного после названия продукта;
- что содержимое следует использовать как смазывающую добавку.

04010007-2022

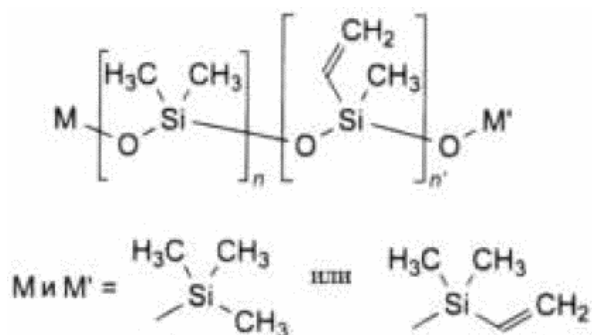
2.4.1.7. Силиконовые эластомеры для упорочных средств и трубок

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Для изготовления упорочных средств и трубок подходящим является силиконовый эластомер, соответствующий нижеперечисленным требованиям.

Силиконовый эластомер получают поперечным сшиванием линейного полисилоксана, состоящего в основном из диметилсилоксигрупп с небольшим количеством метилвинилсилоксигрупп; концы цепей блокированы триметилсилокси- или диметилвинилсилоксигруппами.

Общая формула полисилоксана:



Поперечное сшивание проводится в горячем состоянии или с использованием:

- 2,4-дихлорбензоилпероксида для экструдированных продуктов;

- 2,4-дихлорбензоилпероксида или дикумилпероксида, или ОО-(1,1-диметилэтил) О-изопропилмонопероксикарбоната, или 2,5-бис [(1,1-диметилэтил)диокси]-2,5-диметилгексана для формованных продуктов;

- или гидросилированием -SiH групп полисилоксана, используя в качестве катализатора платину.

Во всех случаях используют соответствующие добавки, такие как кремния диоксид, и небольшие количества органосилоконовых добавок (α , ω -дигидроксиполидиметилсилоксан).

СВОЙСТВА

Прозрачный или полупрозрачный материал, практически нерастворимый в органических растворителях, некоторые из них, например, циклогексан, гексан и метилхлорид, вызывают обратимое набухание материала.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Инфракрасный спектр поглощения испытуемого образца материала (2.1.2.23), записанный по методике многократного отражения для твердых веществ, должен соответствовать спектру СО ФEAЭС силиконового эластомера.

Б. 1,0 г испытуемого образца материала помещают в пробирку и нагревают над слабым пламенем до появления белых паров. Пробирку переворачивают над другой пробиркой, содержащей 1 мл раствора 1 г/л хромотроповой кислоты натриевой соли Р в серной кислоте Р так, чтобы пары достигли раствора. Вторую пробирку встряхивают в течение приблизительно 10 с и нагревают на водяной бане в течение 5 мин; появляется фиолетовое окрашивание.

В. 50 мг остатка после сжигания дают реакцию на силикаты (2.1.3.1).

ИСПЫТАНИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на кусочки с размером сторон не более 1 см.

Раствор S. 25 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 500 мл воды Р и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч, охлаждают и декантируют.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S прибавляют 0,15 мл раствора бромтимолового синего Р1; окраска индикатора должна измениться до синей при добавлении не более 2,5 мл 0,01 Р раствора натрия гидроксида. К 100 мл раствора S прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого Р; раствор окрашивается в желтый цвет. Оранжевое окрашивание раствора должно появиться при прибавлении не более 1,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты.

Относительная плотность (2.1.2.5). От 1,05 до 1,25.

Испытание проводят, используя в качестве жидкости сравнения пикнометр с безводным этанолом Р.

Восстанавливающие вещества. К 20 мл раствора S прибавляют 1 мл серной кислоты

разбавленной R и 20 мл 0,002 M раствора калия перманганата и выдерживают в течение 15 мин, добавляют 1 г калия йодида R и тотчас титруют 0,01 M раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора крахмала R. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды R вместо раствора S. Разница между объемами титранта не должна превышать 1,0 мл.

Вещества, растворимые в гексане. Не более 3%.

25 мл раствора, полученного при испытании Фенилированные соединения, выпаривают в стеклянной выпарительной чашке на водяной бане и сушат при температуре от 100 °C до 105 °C в течение 1 ч. Масса полученного остатка не должна превышать 15 мг.

Фенилированные соединения. 2,0 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой и прибавляют 100 мл гексана R, кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждают, затем быстро фильтруют через стеклянный фильтр (16) (2.1.1.2) в колбу с плотно закрывающейся пробкой. Полученный фильтрат тотчас закрывают во избежание испарения.

Оптическая плотность полученного фильтрата (2.1.2.24), измеренная в области длин волн от 250 нм до 340 нм, не должна превышать 0,4.

Минеральные масла. 2 г испытуемого образца помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, которая содержит 30 мл смеси раствор аммиака R - пиридин R (5:95 об/об), и выдерживают при частом встряхивании в течение 2 ч. Полученный раствор пиридина декантируют и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм; флюоресценция полученного раствора должна быть не интенсивнее флюоресценции раствора, содержащего 1 ppm хинина сульфата R в 0,005 M растворе серной кислоты, при исследовании в тех же условиях.

Летучие вещества. Взвешивают 10,0 г испытуемого образца, предварительно выдержанного в эксикаторе в течение 48 ч над кальция хлоридом безводным R, нагревают при температуре 200 °C в течение 4 ч, охлаждают в эксикаторе и снова взвешивают. Для силиконового эластомера, приготовленного с использованием пероксидов, содержание летучих веществ не должно превышать 0,5%. Для силиконового эластомера, приготовленного с использованием платины, содержание летучих веществ не должно превышать 2,0%.

Силиконовый эластомер, изготовленный с использованием пероксидов, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.

Остаточные пероксиды. Не более 0,08%, в пересчете на дихлорбензоила пероксид.

5 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла, прибавляют 150 мл метилхлорида R, закрывают колбу и перемешивают с помощью механической мешалки в течение 16 ч. Затем быстро фильтруют, собирая фильтрат в колбу с притертой пробкой. Замещают воздух в колбе азотом, свободным от кислорода R, добавляют 1 мл раствора 200 г/л натрия йодида R в уксусной кислоте безводной R, закрывают колбу, тщательно встряхивают и выдерживают в защищенном от света месте в течение 30 мин. Добавляют 50 мл воды R и немедленно титруют 0,01 M раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора крахмала R. Параллельно проводят контрольный опыт. Разница между объемами титранта не должна превышать 2,0 мл.

Силиконовый эластомер, изготовленный с использованием платины, должен выдерживать следующие дополнительные испытания.

Платина. Не более 30 ppm.

1,0 г испытуемого образца сжигают в кварцевом тигле, постепенно поднимая температуру,

до получения белого остатка. Остаток переносят в графитовый тигель. В кварцевый тигель добавляют 10 мл свежеприготовленной смеси азотная кислота Р - хлороводородная кислота Р (1:3 об/об), нагревают на водяной бане в течение 1 - 2 мин и переносят в графитовый тигель. Добавляют 5 мг калия хлорида Р и 5 мл фтороводородной кислоты Р и выпаривают досуха на водяной бане. Добавляют 5 мл фтороводородной кислоты Р и снова выпаривают досуха; эту операцию повторяют дважды. Полученный остаток растворяют в 5 мл 1 М хлороводородной кислоты при нагревании на водяной бане и охлаждают. Полученный раствор добавляют к 1 мл раствора 250 г/л олова (II) хлорида в 1 М хлороводородной кислоте, промывают графитовый тигель несколькими миллилитрами 1 М хлороводородной кислоты, присоединяют смывы к раствору и доводят объем раствора такой же кислотой до 10,0 мл.

Параллельно готовят раствор сравнения: к 1 мл раствора 250 г/л олова (II) хлорида в 1 М хлороводородной кислоте добавляют 1,0 мл стандартного раствора платины (30 ppm Pt⁴⁺) Р и доводят объем раствора 1 М хлороводородной кислотой до 10,0 мл.

Окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

МАРКИРОВКА

Указывают, что материал получен с использованием пероксидов или платины.

204010008-2022

2.4.1.8. Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для упаковок непарентеральных водных растворов

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для упаковок, предназначенных для непарентеральных водных растворов. Они также могут быть использованы для твердых лекарственных форм для внутреннего применения. В некоторых случаях после проведения специальных испытаний на совместимость упаковки и его содержимого, эти материалы могут быть подходящими для производства упаковок для суппозиториев. Они состоят из одного полимера: поливинилхлорида или поливинилацетата или смеси поливинилхлорида и поливинилацетата.

Содержание поливинилхлорида, рассчитанное по содержанию хлора, должно быть не менее 80%.

Непластифицированный поливинилхлорид может содержать не более 15% сополимеров:

- на основе акриловой и (или) метакриловой кислот и (или) их эфиров;
- на основе стирола и (или) бутадиена.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида получают методом полимеризации, который гарантирует остаточное содержание винилхлорида менее 1 ppm. Данный метод получения должен быть валидирован для подтверждения соответствия материала требованиям следующего испытания.

Винилхлорид. Не более 1 ppm.

Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии (2.1.2.27).

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл эфира Р вводят в 20,0 мл диметилацетамида Р с

помощью микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Непосредственно перед использованием раствор разводят диметилацетамидом Р в 1000 раз.

Испытуемый раствор. 1,000 г испытуемого образца материала помещают во флакон вместимостью 50 мл и прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой, встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью, помещают в водяную баню при температуре (60 +/- 1) °С и выдерживают в течение 2 ч.

Основной раствор винилхлорида. Готовят в вытяжном шкафу.

50,0 мл диметилацетамида Р помещают во флакон вместимостью 50 мл, герметично закрывают пробкой и взвешивают с точностью до 0,1 мг. Наполняют полиэтиленовый или полипропиленовый шприц вместимостью 50 мл газообразным винилхлоридом Р, оставляют газ в контакте со шприцом в течение около 3 мин, затем газ удаляют и снова наполняют шприц 50 мл газообразного винилхлорида Р. Присоединяют к шприцу гиподермальную иглу и снижают объем газа в шприце от 50 мл до 25 мл. Медленно вводят полученные 25 мл винилхлорида во флакон, осторожно встряхивая и избегая контакта между жидкостью и иглой. Флакон повторно взвешивают; увеличение массы должно быть около 60 мг (1 мкл полученного раствора содержит около 1,2 мкг винилхлорида). Оставляют на 2 ч. Основной раствор хранят в холодильнике.

Стандартный раствор винилхлорида. Основной раствор винилхлорида - диметилацетамид Р (1:3 об/об).

Растворы сравнения. По 10,0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в шесть флаконов вместимостью 50 мл. Флаконы герметично закрывают пробками. В пять флаконов вводят при помощи микрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл и 10 мкл стандартного раствора винилхлорида, соответственно. Полученные таким образом шесть растворов содержат, соответственно, 0 мкг, 0,3 мкг, 0,6 мкг, 0,9 мкг, 1,5 мкг и 3 мкг винилхлорида. Флаконы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью, помещают в водяную баню при температуре (60 +/- 1) °С и выдерживают в течение 2 ч.

Условия хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали длиной 3 м и внутренним диаметром 3 мм заполненная диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р, импрегнированная 5% (м/м) диметилстеариламидом Р и 5% (м/м) макроглолом 400 Р;

- газ-носитель: азот для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 30 мл/мин;

- температура:

- колонка: 45 °С;

- блок для ввода проб: 100 °С;

- детектор: 150 °С;

- детектор: пламенно-ионизационный;

- объем вводимой пробы: 1 мл газовой фазы каждого флакона.

Рассчитывают содержание винилхлорида.

Добавки

В зависимости от назначения полимеры могут содержать добавки для улучшения их обработки или химических, физических и механических свойств. Добавки выбираются из следующего перечня, в котором для каждого вещества указано максимально допустимое содержание:

- эпоксицированное соевое масло с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6% до 8% и йодным числом не более 6: не более 8%;
- кальциевая соль или цинковые соли алифатических жирных кислот, содержащие более семи углеродных атомов углерода или смеси этих веществ: не более 1,5%;
- парафин жидкий (вазелиновое масло): не более 1,5%;
- воск: не более 1,5%;
- гидрогенизованные масла или эфиры алифатических жирных кислот: не более 2%;
- эфиры макрогола: не более 1,5%;
- сорбит: не более 1,5%;
- 2,4-динонилфенилфосфит или ди(4-нонилфенил)фосфит или трис(нонилфенил)фосфит: не более 1%.

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать стабилизаторы одной из следующих групп:

- олово в виде ди(изооктил) 2,2'-[(диокилстаннилен) бис(тио)]диацетата, содержащего около 27% три(изооктил)2,2',2''-[(монооктилстаннилен)трис(тио)]триацетата: не более 0,25%;
- олово в виде смеси, содержащей не более 76% ди(изооктил) 2,2'-[(диметил-станнилен)-бис(тио)]диацетата и не более 85% три(изооктил)2,2',2''-[(мометилстаннилен)-ин)трис(тио)]триацетата: не более 0,25%;
- 1-фенилэйкозан-1,3-дион (бензоилстеароилметан) или 2-(4-додецилфенил)индол или дидодецил1,4-дигидропирин-2,6-диметил-3,5-дикарбоксилата или смесь из этих веществ: не более 1%.

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать краситель или пигмент при условии, что их безопасность подтверждена. Для обеспечения непрозрачности материала добавляют титана диоксид.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный составы каждой производственной серии соответствуют типовому образцу (2.4.2.3).

СВОЙСТВА

Описание. Порошок, однородные шарики, гранулы, пластинки различной толщины или образцы, отобранные из готовых объектов.

Растворимость. Практически нерастворимы в воде, нерастворимы в этаноле безводном, растворимы в тетрагидрофуране, мало растворимы в метилхлориде.

При сжигании окрашивают пламя в оранжево-желтый цвет с зеленой каймой и выделяют густой черный дым.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23).

Остаток А, полученный при приготовлении раствора S2 в разделе Испытания, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана Р. Несколько капель полученного раствора помещают на диск натрия хлорида и упаривают растворитель досуха при температуре от 100 °С до 105 °С.

На инфракрасном спектре испытуемого образца должны обнаруживаться максимумы поглощения при всех волновых числах при 2910 см⁻¹, 1425 см⁻¹, 1330 см⁻¹, 1252 см⁻¹, 958 см⁻¹ и 690 см⁻¹ (допустимое отклонение +/- 5 см⁻¹).

Полученный спектр должен также соответствовать спектру типового образца.

ИСПЫТАНИЯ

Испытуемые образцы материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 25 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла, прибавляют 500 мл воды Р и закрывают горлышко колбы лабораторным стаканом из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре (121 +/- 2) °С в течение 20 мин, после чего охлаждают, сливают надосадочную жидкость и доводят водой Р до объема 500 мл.

Раствор S2. 5,0 г испытуемого образца материала растворяют в 80 мл тетрагидрофурана Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. При необходимости фильтруют (раствор может остаться опалесцирующим). 20 мл полученного раствора разводят 70 мл этанолом (96%) Р, добавляя его по каплям при легком встряхивании. Охлаждают на ледяной бане в течение 1 ч. Затем фильтруют или центрифугируют (остаток А). Остаток А промывают этанолом (96%) Р, добавляют промывной этанол к фильтрату или надосадочной жидкости и доводят этанолом (96%) Р до объема 100 мл.

Раствор S3. 5 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 100 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем охлаждают и выдерживают до осаждения твердой фазы.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Опалесценция раствора S1 не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). 100 мл раствора S1 выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл гексана Р. При необходимости фильтруют через фильтр, предварительно промытый гексаном Р. Оптическая плотность полученного фильтрата в области от 250 нм до 310 нм не должна превышать 0,25.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Оптическая плотность раствора S2 в области от 250 нм до 330 нм не должна превышать 0,2 для материалов, стабилизированных оловом, или 0,4 - для других материалов.

Барий. Не более 2 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0,1 ppm бария, готовят разведением стандартного

раствора бария ионов (50 ppm Ba^{2+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 455,40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455,30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой хлороводородной кислоте.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 455,40 нм не должно превышать интенсивность поглощения раствора сравнения.

Кадмий. Не более 0,6 ppm. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.1.2.22, метод I).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0,03 ppm кадмия, готовят разведением стандартного раствора кадмия ионов ($0,1\% \text{ Cd}^{2+}$) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой хлороводородной кислоте.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 228,8 нм не должно превышать поглощение раствора сравнения.

Материалы, стабилизированные оловом. Не более 0,25% Sn.

Основной раствор олова. 81 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерным материалам 23 растворяют в тетрагидрофуране Р и доводят тем же растворителем до 100,0 мл.

Стандартный раствор олова. 20 мл основного раствора олова доводят этанолом (96%) Р до объема 100,0 мл.

К 0,10 мл раствора S2 в пробирке прибавляют 0,05 мл 1 М хлороводородной кислоты, 0,5 мл раствора калия йодида Р и 5 мл этанола (96%) Р, тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору добавляют 9 мл воды Р и 0,1 мл раствора 5 г/л натрия сульфата Р и тщательно перемешивают, добавляют 1,5 мл раствора дитизона Р, свежеразбавленного в 100 раз метилхлоридом Р, встряхивают в течение 15 с и оставляют на 2 мин.

Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,1 мл стандартного раствора олова.

Фиолетовая окраска нижнего слоя, полученного с раствором S2, не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения. Зеленовато-синяя окраска раствора дитизона в присутствии олова переходит в розовую.

Материалы нестабилизированные оловом. Не более 25 ppm Sn.

К 5 мл раствора S2 в пробирке прибавляют 0,05 мл 1 М хлороводородной кислоты и 0,5 мл раствора калия йодида Р, тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору добавляют 9 мл воды Р и 0,1 мл раствора 5 г/л натрия сульфата Р и тщательно перемешивают. Если полученный раствор не бесцветный, добавляют раствор натрия сульфата порциями по 0,05 мл до обесцвечивания. Затем добавляют 1,5 мл раствора дитизона Р, свежеразбавленного в 100 раз метилхлоридом Р, встряхивают в течение 15 с и оставляют на 2 мин. Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,05 мл стандартного раствора олова (см. испытание выше).

Фиолетовая окраска нижнего слоя, полученная с раствором S2, должна быть не интенсивнее окрашивания раствора сравнения.

Цинк. Не более 100 ppm.

Определение проводят методом атомно-абсорбционная спектрометрия (2.1.2.22, [метод I](#)).

Испытуемый раствор. Раствор S3 разбавляют водой Р в 10 раз.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0,50 ppm цинка, готовят разбавлением цинка ионов стандартного раствора (5 мг/мл Zn^{2+}) Р 0,01 М хлороводородной кислотой.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлороводородной кислоте.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 214,0 нм не должно превышать поглощение раствора сравнения.

Тяжелые металлы (2.1.4.8, [метод А](#)). Не более 20 ppm.

12 мл раствора S3 должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ионов (1 ppm Pb^{2+}) Р.

Сульфатная зола ([2.1.4.14](#)). Не более 1,0%.

Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Для материалов, содержащих титана диоксид в качестве добавки, что обуславливает непрозрачность, содержание сульфатной золы не должно превышать 4,0%.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом сжигания в колбе с кислородом ([2.1.5.10](#)), используя 50,0 мг испытуемого образца материала. Продукты сгорания растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида. К полученному раствору добавляют 2,5 мл азотной кислоты Р и титруют 0,1 М раствором серебра нитратом, определяя конечную точку титрования потенциометрически ([2.1.2.19](#)).

Параллельно проводят контрольное испытание.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствуют 6,25 мг поливинилхлорида.

204010009-2022

2.4.1.9. Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для упаковок лекарственных препаратов в твердой лекарственной форме для приема внутрь

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для упаковок лекарственных препаратов в твердой лекарственной форме для приема внутрь. Эти материалы используют для изготовления лент или других видов упаковок. Они состоят из одного поливинилхлорида/поливинилацетата или смеси поливинилхлорида и поливинилацетата.

Содержание поливинилхлорида, рассчитанное по содержанию хлора, не менее 80%.

Непластифицированный поливинилхлорид может содержать не более 15% сополимеров:

- на основе акриловой и (или) метакриловой кислот и (или) их эфиров;
- на основе стирола и (или) бутадиена.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида получают методом полимеризации, который гарантирует остаточное содержание винилхлорида менее 1 ppm. Данный метод получения должен быть валидирован для подтверждения соответствия материала требованиям следующего испытания.

Винилхлорид. Не более 1 ppm.

Определение проводят методом парофазной газовой хроматографии (2.1.2.27).

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл эфира Р вводят в 20,0 мл диметилацетамида Р при помощи микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Непосредственно перед использованием раствор разводят диметилацетамидом Р в 1000 раз.

Испытуемый раствор. 1,000 г испытуемого образца помещают во флакон вместимостью 50 мл и прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой, встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью, помещают в водяную баню при температуре (60 +/- 1) °C и выдерживают в течение 2 ч.

Основной раствор винилхлорида. Готовят в вытяжном шкафу.

50,0 мл диметилацетамида Р помещают во флакон вместимостью 50 мл, герметично закрывают пробкой и взвешивают с точностью до 0,1 мг. Наполняют полиэтиленовый или полипропиленовый шприц вместимостью 50 мл газообразным винилхлоридом Р, оставляют газ в контакте со шприцом в течение около 3 мин, затем газ удаляют и снова наполняют шприц 50 мл газообразного винилхлорида Р. Присоединяют к шприцу гиподермальную иглу и снижают объем газа в шприце от 50 мл до 25 мл. Медленно вводят полученные 25 мл винилхлорида во флакон, осторожно встряхивая и избегая контакта между жидкостью и иглой. Флакон повторно взвешивают; увеличение массы должно быть около 60 мг (1 мкл полученного раствора содержит около 1,2 мкг винилхлорида). Оставляют на 2 ч. Основной раствор хранят в холодильнике.

Стандартный раствор винилхлорида. Основной раствор винилхлорида - диметилацетамид Р (1:3 об/об).

Растворы сравнения. По 10,0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в шесть флаконов вместимостью 50 мл. Флаконы герметично закрывают пробками. В пять флаконов вводят с помощью микрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл и 10 мкл стандартного раствора винилхлорида, соответственно. Полученные таким образом шесть растворов содержат, соответственно, 0 мкг, 0,3 мкг, 0,6 мкг, 0,9 мкг, 1,5 мкг и 3 мкг винилхлорида. Флаконы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью, помещают в водяную баню при температуре 60 +/- 1 °C и выдерживают в течение 2 ч.

Условия хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали длиной 3 м и внутренним диаметром 3 мм, заполненная диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р, импрегнированная 5% (м/м) диметилстеариламида Р и 5% (м/м) макрогола 400 Р;

- газ-носитель: азот для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 30 мл/мин;

- температура:

- колонка: 45 °C;

- блок для ввода проб: 100 °C;

- детектор: 150 °С;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- объем вводимой пробы: 1 мл газовой фазы каждого флакона.

Рассчитывают содержание винилхлорида.

Добавки

В зависимости от назначения полимеры могут содержать добавки для улучшения их обработки или химических, физических и механических свойств. Эти добавки выбираются из следующего перечня, в котором для каждого вещества указано максимально допустимое содержание:

- эпоксирированное соевое масло с содержанием кислорода в эпоксиридной группе от 6% до 8% и йодным числом не более 6 для материалов стабилизированных оловом: не более 2%;
- эпоксирированное соевое масло с содержанием кислорода в эпоксиридной группе от 6% до 8% и йодным числом не более 6 для материалов нестабилизированных оловом: не более 3%;
- кальциевые, магниевые или цинковые соли алифатических жирных кислот содержащие более семи атомов углерода или смеси этих веществ: не более 1,5%;
- воск: не более 4%;
- парафин жидкий (вазелиновое масло): не более 1,5%;
- гидрогенизированные масла или эфиры алифатических жирных кислот: не более 2%;
- суммарное содержание трех приведенных выше смазывающих добавок: не более 4%;
- эфиры макрогола: не более 1,5%;
- сорбит: не более 1,5%;
- 2,4-динонилфенилфосфит или ди(4-нонилфенил)фосфит или трис(нонилфенил)фосфит: не более 1%;
- кальция карбонат: не более 1%;
- кремния диоксид: не более 1%.

Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида могут содержать стабилизаторы одной из следующих групп (где изооктилом является, например, 2-этилгексил):

- олово в виде ди(изооктил)2,2'-[(диоктилстаннилен)бис(тио)]диацетата, содержащий приблизительно 27% три(изооктил) 2,2',2''-[монооктилстаннилидин)трис(тио)]триацетата: не более 0,25%;
- олово в виде три(изооктил)2,2',2''-[монооктилстаннилидин)трис(тио)]триацетата: не более 0,25%;
- олово в виде смеси, содержащей не более 76% ди(изооктил) 2,2'-[(диметилстаннилен)бис(тио)]диацетата и не более 85% три(изооктил) 2,2',2''-[[монометилстаннилидин)трис(тио)]триацетата: не более 0,25%;
- 1-фениллейкозан-1,3-диола (бензоилстеароилметана): не более 1%.

Допускается добавление красителей при условии подтверждения их безопасности. При добавлении титана диоксида материал может быть непрозрачным.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный составы каждой производственной серии соответствуют типовому образцу (2.4.2.3).

СВОЙСТВА

Описание. Порошок, однородные шарики, гранулы, пластинки различной толщины или образцы, отобранные из готовых объектов.

Растворимость. Практически нерастворимы в воде и безводном этаноле, растворимы в тетрагидрофуране, мало растворимы в метилхлориде.

При сжигании пламя окрашивается в оранжево-желтый цвет с зеленой каймой с выделением густого черного дыма.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23).

Остаток А, полученный при приготовлении раствора S2 в разделе Испытания, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана Р. Несколько капель полученного раствора помещают на диск натрия хлорида и выпаривают растворитель досуха при температуре от 100 °С до 105 °С.

На инфракрасном спектре испытуемого образца должны обнаруживаться максимумы поглощения при всех волновых числах при 2910 см⁻¹, 1425 см⁻¹, 1330 см⁻¹, 1252 см⁻¹, 958 см⁻¹ и 690 см⁻¹ (допустимое отклонение +/- 5 см⁻¹).

Полученный спектр должен также соответствовать спектру типового образца.

ИСПЫТАНИЯ

При необходимости, образцы испытуемого материала разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 25 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла, прибавляют 500 мл воды Р и закрывают горлышко колбы лабораторным стаканом из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре (121 +/- 2) °С в течение 20 мин, после чего охлаждают, сливают надосадочную жидкость и доводят водой Р до объема 500 мл.

Раствор S2. 5,0 г испытуемого образца материала растворяют в 80 мл тетрагидрофурана Р и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл. При необходимости фильтруют (раствор может остаться опалесцирующим). 20 мл полученного раствора разводят 70 мл этанола (96%) Р, добавляя его по каплям при легком встряхивании. Охлаждают на ледяной бане в течение 1 ч. Затем фильтруют или центрифугируют (остаток А). Остаток А промывают этанолом (96%) Р, добавляют промывной этанол к фильтрату или надосадочной жидкости и доводят этанолом (96%) Р до 100 мл.

Раствор S3. 5 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 100 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем охлаждают и выдерживают до осаждения твердой фазы.

Прозрачность раствора S1 (2.1.2.1). Опалесценция раствора S1 не должна превышать

опалесценцию суспензии сравнения II.

Цветность раствора S1 (2.1.2.2, [метод II](#)). Раствор S1 должен быть бесцветным.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). 100 мл раствора S1 выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл гексана Р. При необходимости фильтруют через фильтр, предварительно промытый гексаном Р. Поглощение полученного фильтрата в области от 250 нм до 310 нм не должно превышать 0,3.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Поглощение раствора S2 для образца материала, который не содержит 1-фенилэйкозан-1,3-дион, в области от 250 нм до 330 нм не должно превышать 1,0. Для образца материала, содержащего 1-фенилэйкозан-1,3-дион, поглощение раствора S2, разбавленного в 10 раз этанолом (96%) Р, в области от 250 нм до 330 нм не должно превышать 0,4.

Материалы стабилизированные оловом. Не более 0,25% Sn.

Основной раствор олова. 81 мг СО ФEAЭC добавки к полимерным материалам 23 растворяют в тетрагидрофуране Р и доводят тем же растворителем до 100,0 мл.

Стандартный раствор олова. 20 мл основного раствора олова доводят этанолом (96%) Р до объема 100,0 мл.

К 0,10 мл раствора S2 в пробирке прибавляют 0,05 мл 1 М хлороводородной кислоты, 0,5 мл раствора калия йодида Р и 5 мл этанола (96%) Р, тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору добавляют 9 мл воды Р и 0,1 мл раствора 5 г/л натрия сульфата Р и тщательно перемешивают, добавляют 1,5 мл раствора дитизона Р, свежеразбавленного в 100 раз метиленхлоридом Р, встряхивают в течение 15 с и оставляют на 2 мин.

Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,1 мл стандартного раствора олова. Фиолетовая окраска нижнего слоя, полученная с раствором S2, не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения. Зеленовато-синяя окраска раствора дитизона в присутствии олова переходит в розовую.

Материалы нестабилизированные оловом. Не более 25 ppm Sn.

К 5 мл раствора S2 в пробирке добавляют 0,05 мл 1 М хлороводородной кислоты и 0,5 мл раствора калия йодида Р. Тщательно перемешивают и оставляют на 5 мин. К полученному раствору добавляют 9 мл воды Р и 0,1 мл раствора 5 г/л натрия сульфата Р и тщательно перемешивают. Если полученный раствор не бесцветный, добавляют раствор натрия сульфата порциями по 0,05 мл до обесцвечивания. Затем добавляют 1,5 мл раствора дитизона Р, свежеразбавленного в 100 раз метиленхлоридом Р, встряхивают в течение 15 с и оставляют на 2 мин. Параллельно готовят раствор сравнения, используя 0,05 мл стандартного раствора олова (см. испытание выше).

Фиолетовая окраска нижнего слоя, полученная с раствором S2, должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения.

Цинк. Не более 100 ppm. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии (2.1.2.22, [метод I](#)).

Испытуемый раствор. Раствор S3 разбавляют водой Р в 10 раз.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 0,50 ppm цинка, готовят разбавлением стандартного раствора цинка ионов (5 мг/мл Zn^{2+}) Р 0,01 М хлороводородной кислотой.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлороводородной кислоте.

Поглощение испытуемого раствора при длине волны 214,0 нм не должно превышать поглощение раствора сравнения.

Тяжелые металлы (2.1.4.8, [метод А](#)). Не более 20 ppm.

12 мл раствора S3 должны выдерживать испытания на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят, используя 10 мл стандартного раствора свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р.

Сульфатная зола ([2.1.4.14](#)). Не более 1,0%.

Определение проводят из 1,0 г испытуемого образца. Для материалов, содержащих титана диоксид в качестве добавки, что придает непрозрачность, содержание сульфатной золы не должно превышать 4,0%.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом сжигания в колбе с кислородом ([2.1.5.10](#)), используя 50,0 мг испытуемого образца материала. Продукты сгорания растворяют в 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида. К полученному раствору добавляют 2,5 мл азотной кислоты Р и титруют 0,1 М раствором серебра нитратом, определяя конечную точку титрования потенциометрически ([2.1.2.19](#)).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствуют 6,25 мг поливинилхлорида.

204010010-2022

2.4.1.10. Добавки к полимерным материалам

В настоящей общей фармакопейной статье представлен перечень добавок к полимерным материалам. К добавкам относят вещества, целенаправленно вводимые в полимерные материалы для улучшения их обработки или их химических, физических и механических свойств. Выбор добавки с необходимыми функциональными свойствами зависит от назначения полимерного материала. По составу добавки к полимерным материалам могут представлять собой одно, отдельно взятое химическое вещество, полимерное вещество или определенную смесь различных компонентов.

Вещества, присутствующие в конечном упаковочном материале, которые не были добавлены намеренно, считаются примесями и включают в себя продукты синтеза и деградации. Содержание примесей может быть ограничено соответствующей спецификацией.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Добавки и, при вероятности наличия в конечном упаковочном материале, их примеси, а также продукты синтеза и деградации, должны иметь подтверждение безопасности применения с учетом максимально возможного неблагоприятного воздействия в результате вымывания в содержимое упаковки.

Критерии приемлемости должны быть установлены для идентификации, определения физико-химических характеристик, примесей и содержания для каждого компонента упаковки.

Содержание добавок в материале упаковки не должно превышать минимальной эффективной концентрации, установленной для предполагаемого использования и обеспечения

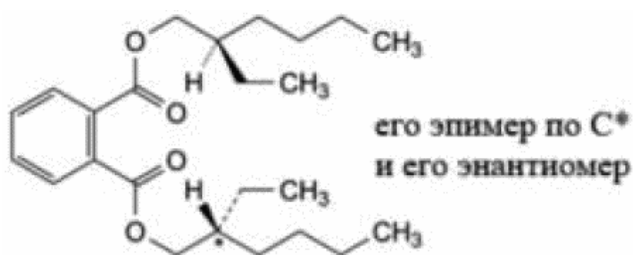
стабильности и качества конечного продукта.

Добавки к полимерным материалам, не представленные в фармакопее, могут использоваться при согласовании с уполномоченным органом в каждом конкретном случае.

ПЕРЕЧЕНЬ

Названия, приведенные первыми, соответствуют номенклатуре IUPAC. Синонимы, выделенные жирным шрифтом, соответствуют названиям, приведенным в [Разделе 2.2](#). Перечень также включает регистрационный номер (CAS) и синонимы в соответствии с правилами номенклатуры Химической реферативной службы Chemical Abstracts (CA) Index.

Добавка 01. $C_{24}H_{38}O_4$. [117-81-7].



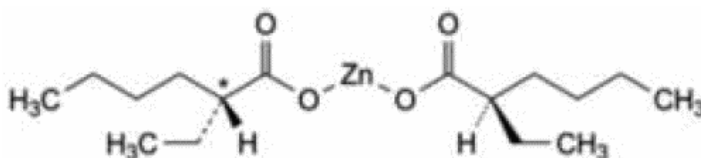
бис[(2RS)-2-этилгексил]бензол-1,2-дикарбоксилат

синонимы: - **ди(2-этилгексил)фталат**, **ди(2-этилгексил)бензол-1,2-дикарбоксилат**;

- 1,2-бензолдикарбоновой кислоты бис(2-этилгексил) эфир;

- ДЕНР.

Добавка 02. $C_{16}H_{30}O_4Zn$. [136-53-8].



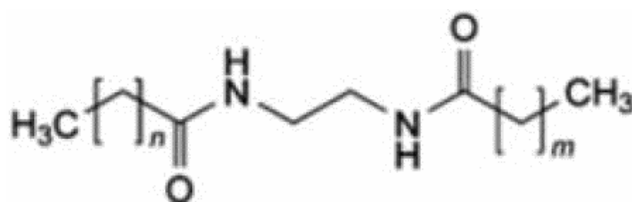
цинка бис[(2RS)-2-этилгексаноат]

синонимы: - **цинка октаноат**;

- 2-этилгексановой кислоты цинковая соль (2:1);

- цинка 2-этилкапроат.

Добавка 03. [05518-18-3]/[00110-30-5].



N,N-(этан-1,2-диил)диалканамид

(с n и m = 14 или 16)

синонимы: - **N,N'-диацилэтилендиамины;**

- N,N-диацилэтилендиамин (в данном контексте ацил- означает, в частности, пальмитоил и стеариол).

Добавка 04. [8013-07-8].

эпоксицированное соевое масло

Добавка 05. [8016-11-3].

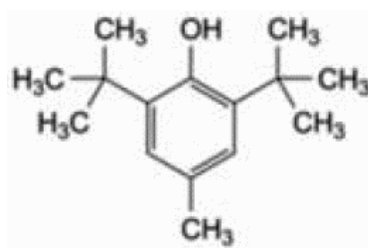
эпоксицированное льняное масло

Добавка 06.

[57455-37-5](TSCA)/[101357-30-6] EINECS/Пигмент синий 29 (CI 77007)

ультрамарин синий

Добавка 07. C₁₅H₂₄O. [128-37-0].



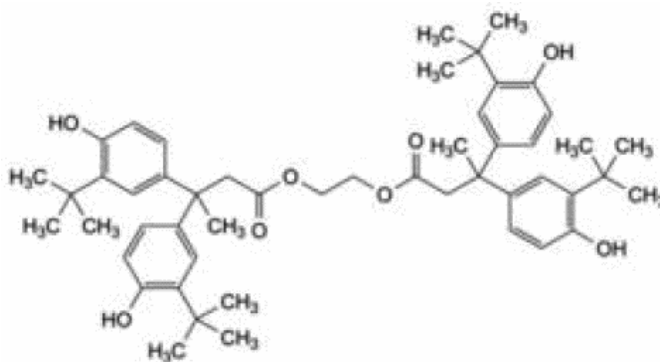
2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол

синонимы: - **бутилгидрокситолуол;**

- фенол, 2,6-бис(1,1-диметил-этил)-4 метил-;

- 2,6-бис(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол.

Добавка 08. C₅₀H₆₆O₈. [32509-66-3].



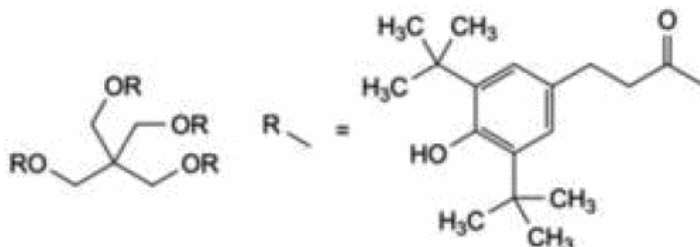
Этан-1,2-диил бис[3, 3-бис(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутаноат]

синонимы: - **этиленбис[3, 3-бис(3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил] бутират];**

- бензолпропановой кислоты 3-(1,1-диметилэтил)-β-[3-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-4-гидрокси-β-метил-,1,1'-(1,2-этандиил)эфир;

- этиленбис[3, 3-бис(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутират].

Добавка 09. C₇₃H₁₀₈O₁₂. [6683-19-8].



2,2-бис[[[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропаноил]окси] метил]пропан-1,3-диил бис[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил) пропаноат]

синонимы: - **пентаэритритилтетраakis [3-(3,5-ди-(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил) пропионат];**

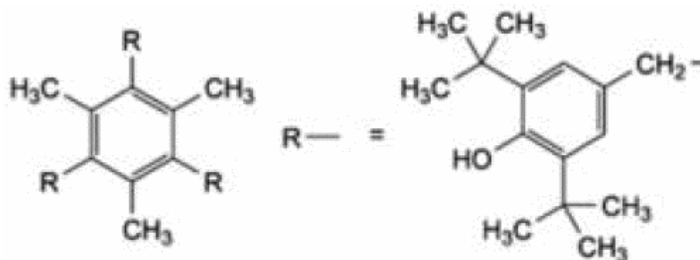
- **пентаэритритилтетраakis[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропионат];**

- бензолпропановой кислоты 3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-,1,1'-[2, 2-бис[[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1-оксипропокс] метил]-1,3-пропандиил]эфир;

- 2,2-бис[[[3-[3,5бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропаноил]окси]метил] пропан-1,3-диил3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]пропаноат;

- 2,2-бис(Гидроксиметил)пропан-1,3-диолтетраakis [3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат].

Добавка 10. C₅₄H₇₈O₃. [1709-70-2].



4,4',4''-[(2,4,6-триметилбензол-1,3,5-триил)трис(метилен)]трис(2,6-ди-трет-бутилфенол)

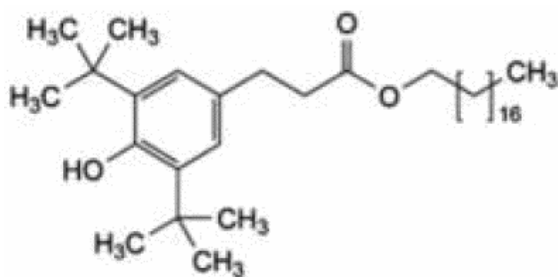
синонимы: - **2,2',2'',6,6',6''-гекса(1,1-диметилэтил)-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол;**

- **2,2',2'',6,6',6''-гекса-трет-бутил-4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трисметилен]трифенол;**

- фенол, 4,4',4''-[(2,4,6-триметил-1,3,5-бензолтриил)трис(метилен)] трис[2,6-бис(1,1-диметилэтил)-];

- 1,3,5-трис[3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил]-2,4,6-триметилбензол.

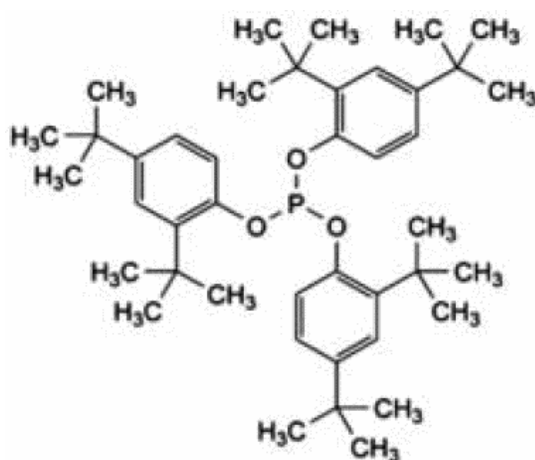
Добавка 11. C₃₅H₆₂O₃. [2082-79-3].



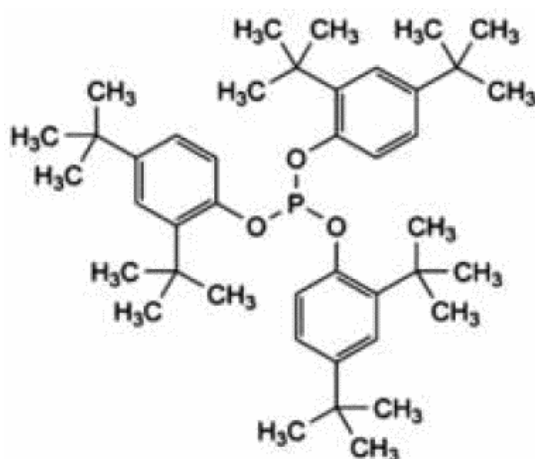
октадецил 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропаноат

синонимы: - **октадецил 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионат;**

- бензолпропановой кислоты 3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси-] октадециловый эфир.



Добавка 12. C₄₂H₆₃O₃P. [31570-04-4].



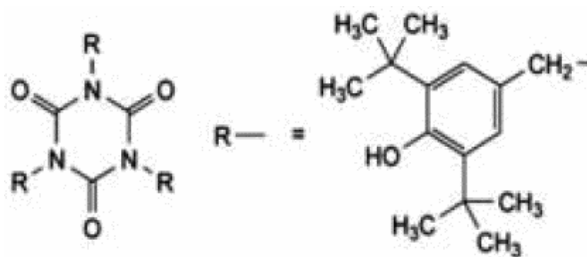
трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфит

синонимы: - **трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфит;**

- фенол, 2,4-бис(1,1-диметилэтил)-,1,1',1"-фосфит;

- 2,4-бис(1,1-диметилэтил)фенил, фосфит.

Добавка 13. C₄₈H₆₉N₃O₆. [27676-62-6].

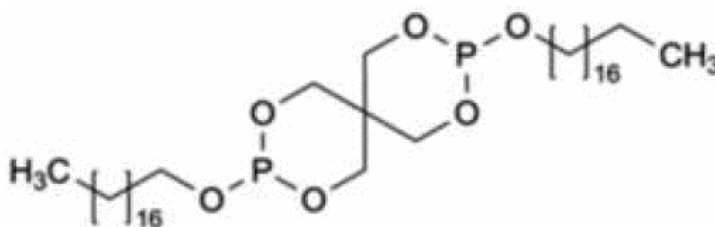


1,3,5-трис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)метил]-1,3,5-триазин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион

синонимы: - **1,3,5-трис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-s-триазин-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)-трион**

- 1,3,5-триазин-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-трион,1,3,5-трис[[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]метил]-.

Добавка 14. $C_{41}H_{82}O_6P_2$. [3806-34-6].



3,9-бис(октадецилокси)-2,4,8,10-тетраокса-3,9-дифосфаспиро[5.5]ундекан

синонимы: - **2,2'-бис(октадецилокси)-5,5'-спироби[1,3,2-диокафосфоринан]**

- 2,4,8,10-тетраокса-3,9-дифос-фаспиро[5.5]ундекан, 3,9-бис(октадецилокси)-.

Добавка 15. $C_{36}H_{74}S_2$. [2500-88-1].

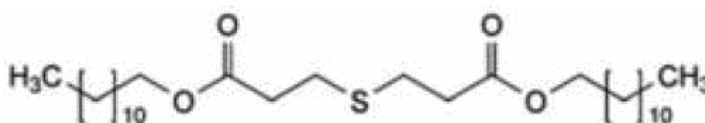


(октадецилдисульфанил)октадекан

синонимы: - **диокадецилдисульфид;**

- 1,1'-дитио-октадекан.

Добавка 16. $C_{30}H_{58}O_4S$. [123-28-4].



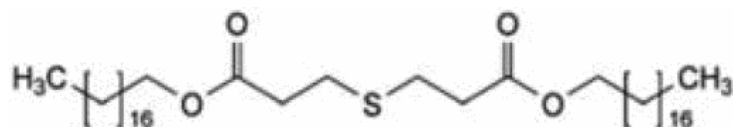
Дидодецил 3,3'-сульфандиилдипропаноат

синонимы: - **дидодецил-3,3'-тиодипропанат;**

- пропановой кислоты 3,3'-тиобис-,1,1'-дидодециловый эфир;

- лаурилтиодипропионат.

Добавка 17. C₄₂H₈₂O₄S. [693-36-7].



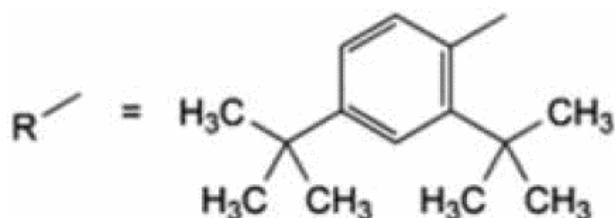
Диоктадецил-3,3'-сульфандиилдипропанат

синонимы: - **ди(октадецил)-3,3'-тиодипропанат**;

- пропановой кислоты 3,3'-тиобис-,1,1'-диокадециловый эфир;

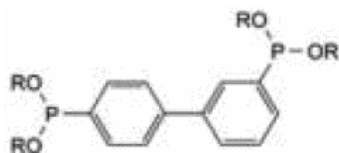
- стеарилтиодипропионат.

Добавка 18. [119345-01-6].



Смесь семи продуктов, соответствующих продукту реакции ди-трет-бутилфосфонита с бифосфора трихлоридом, продуктам реакции с 1,1'-бифенилом и 2,4-ди-трет-бутилфенолом:

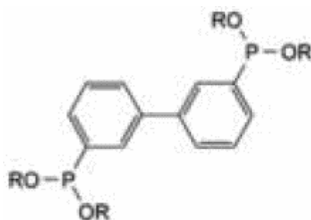
компонент I



тетраakis(2,4-ди-трет-бутилфенил)

([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(фосфонит)

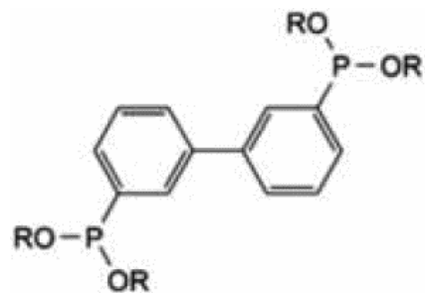
компонент II



тетраakis(2,4-ди-трет-бутилфенил)

([1,1'-бифенил]-3,4'-диил)бис(фосфонит)

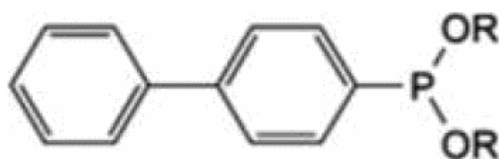
компонент III



тетраакис(2,4-ди-трет-бутилфенил)

([1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(фосфонит)

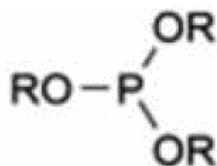
компонент IV



бис(2,4-ди-трет-бутилфенил)

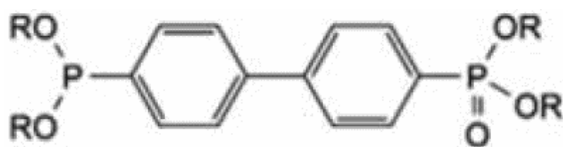
([1,1'-бифенил]-4-ил)фосфонит

компонент V



трис(2,4-ди-трет-бутилфенил)фосфит

компонент VI



бис(2,4-ди-трет-бутилфенил)-4'-

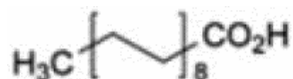
[бис(2, 4-ди-трет-бутилфенокси)фосфанил]

([1,1'-бифенил]-4-ил)фосфонат

компонент VII

R-OH: 2,4-ди-трет-бутилфенол

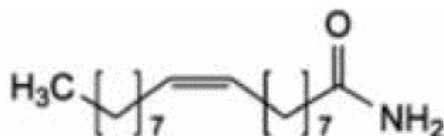
Добавка 19. C₁₈H₃₆O₂. [57-11-4].



октадекановая кислота

синонимы: - **стеариновая кислота.**

Добавка 20. $C_{18}H_{35}NO$. [301-02-0].



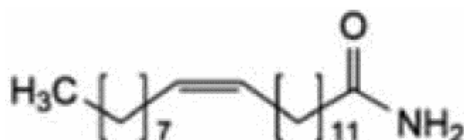
(9Z)-октадец-9-еноамид

синонимы: - **олеамид;**

- 9-октадеценамид, (9Z)-;

- 9-цис-олеамид.

Добавка 21. $C_{22}H_{43}NO$. [112-84-5].



(13Z)-докоз-13-еноамид

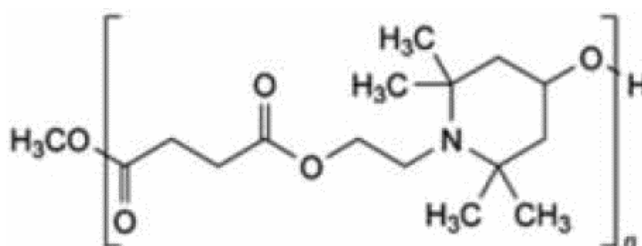
синонимы: - **эрукамид;**

- (Z)-Докоз-13-еноамид;

- 13-докоценамид, (13Z)-;

- 13-цис-докозенамид.

Добавка 22. [65447-77-0].



сополимер диметилбутандиоата

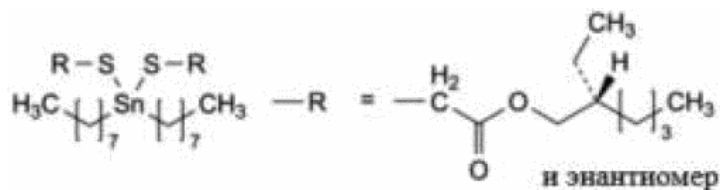
и 1-(2-гидроксиэтил)-2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ола

синонимы: - **сополимер диметилсукцината и (4-гидрокси-2,2,6,6-тетра-метил пиперидин-1-ил)этанола;**

- бутандиовой кислоты 1,4-диметилвый эфир, полимер с 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинэтанолом.

Добавка 23. Смесь компонента I и около 27% компонента II

компонент I [26401-97-08]



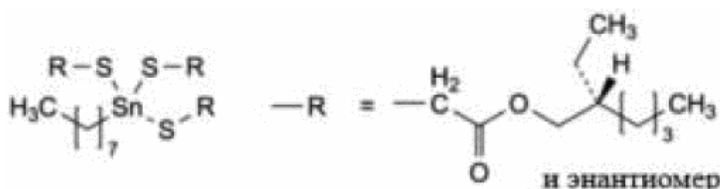
бис[(2RS)-2-этилгексил]

[(диокилстаннантриил)бис(сульфандиил)]диацетат

синонимы: - **ди(изооктил)-2,2'-[(диокил-станнилен)-бис(тио)диацетат;**

- уксусной кислоты 2,2'-[(диокил-станнилен)бис(тио)]бис-,1,1'-диизооктиловый эфир.

компонент II [26401-86-5]

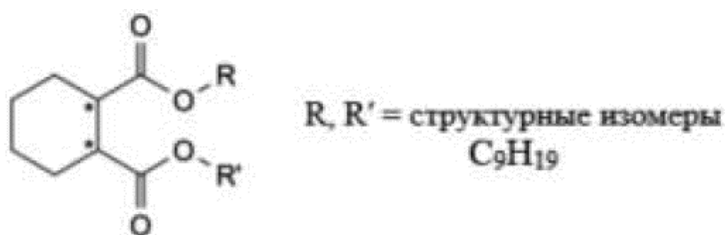


трис[(2RS)-2-этилгексил][(октилстаннанэтрил)трис(сульфандиил)]триацетат

синонимы: - **три(изооктил)2,2',2''-[(монооктилстаннилиден)-трис(тио)триацетат;**

- уксусной кислоты 2,2',2''-[(октилстаннилидин)трис(тио)]трис-,1,1',1''-три-изооктиловый эфир.

Добавка 24. C₂₆H₄₈O₄. [166412-78-8].



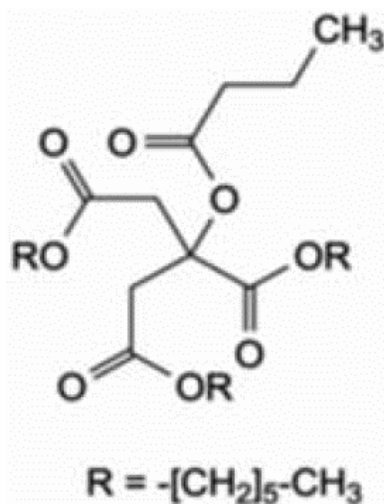
Смесь структурных изомеров диизононил

(1Θ, 2Θ)-циклогексан-1,2-дикарбоксилат

синонимы: - циклогексан 1,2-дикарбоновой кислоты диизонониловый эфир;

- 1,2-циклогександикарбоновой кислоты 1,2-диизонониловый эфир.

Добавка 25. C₂₈H₅₀O₈. [82469-79-2].

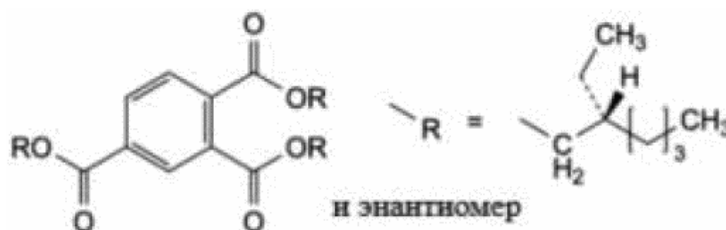


тригексил-2-(бутаноилокси)пропан-1,2,3-трикарбоксилат

синонимы: - бутирил три-н-гексил цитрат

- 1,2,3-пропантрикарбоновой кислоты 2-(1-оксобутоксид)-1,2,3-тригексильный эфир.

Добавка 26. $C_{33}H_{54}O_6$. [3319-31-1].

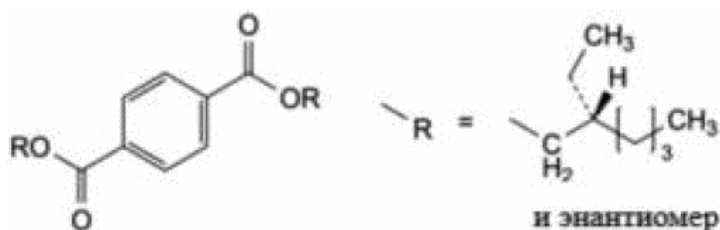


трис[(2RS)-2-этилгексил] бензол-1,2,4-трикарбоксилат

синонимы: - **трис(2-этилгексил)тримеллитат;**

- 1,2,4-бензентрикарбоновой кислоты 1,2,4-трис(2-этилгексил) трикарбоксилат эфир.

Добавка 27. $C_{24}H_{38}O_4$. [6422-86-2].



бис[(2RS)-2-этилгексил]бензол-1,4-дикарбоксилат

синонимы: - **бис(2-этилгексил)терефталат;**

- 1,4-бензолдикарбоновая кислота;

- 1,4-бис (2-этилгексила) эфир.

2.4.1.11. Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида для упаковок водных растворов лекарственных препаратов для внутривенных инфузий

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида содержат не менее 55% высокомолекулярного поливинилхлорида, полученного полимеризацией винилхлорида и различные добавки.

Свойства материалов упаковок на основе пластифицированного поливинилхлорида для водных растворов лекарственных препаратов предназначенных для внутривенных инфузий определяются характером и соотношением ингредиентов, входящих в их состав.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида получают методами полимеризации, которые гарантируют остаточное содержание винилхлорида менее 1 ppm.

Винилхлорид. Определение проводят методом парофазовой газовой хроматографии (2.1.2.27).

Раствор внутреннего стандарта. 10 мкл эфира Р вводят в 20,0 мл диметилацетамида Р с помощью микрошприца, погружая кончик иглы в растворитель. Непосредственно перед использованием раствор разводят диметилацетамидом Р в 1000 раз.

Испытуемый раствор. 1,000 г испытуемого образца материала помещают во флакон вместимостью 50 мл и прибавляют 10,0 мл раствора внутреннего стандарта. Флакон герметично закрывают пробкой, встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью, помещают на водяную баню при температуре (60 +/- 1) °C и выдерживают в течение 2 ч.

Основной раствор винилхлорида. Готовят в вытяжном шкафу.

50,0 мл диметилацетамида Р помещают во флакон вместимостью 50 мл, герметично закрывают пробкой и взвешивают с точностью до 0,1 мг. Наполняют полиэтиленовый или полипропиленовый шприц вместимостью 50 мл газообразным винилхлоридом Р, оставляют газ в контакте с шприцом в течение около 3 мин, затем газ удаляют и снова наполняют шприц 50 мл газообразного винилхлорида Р. Присоединяют к шприцу гиподермальную иглу и снижают объем газа в шприце от 50 мл до 25 мл. Медленно вводят оставшиеся 25 мл винилхлорида во флакон, осторожно встряхивая и избегая контакта между жидкостью и иглой. Флакон повторно взвешивают; увеличение массы должно быть около 60 мг (1 мкл полученного раствора содержит около 1,2 мкг винилхлорида). Оставляют на 2 ч. Основной раствор хранят в холодильнике.

Стандартный раствор винилхлорида. Основной раствор винилхлорида - диметилацетамид Р (1:3 об/об).

Растворы сравнения. По 10,0 мл раствора внутреннего стандарта помещают в шесть флаконов вместимостью 50 мл. Флаконы герметично закрывают пробками. В пять флаконов вводят при помощи микрошприца 1 мкл, 2 мкл, 3 мкл, 5 мкл и 10 мкл стандартного раствора винилхлорида, соответственно. Полученные таким образом шесть растворов содержат, соответственно, 0 мкг, 0,3 мкг, 0,6 мкг, 0,9 мкг, 1,5 мкг и 3 мкг винилхлорида. Флаконы встряхивают, избегая контакта между пробкой и жидкостью, помещают на водяную баню при температуре (60 +/- 1) °C и выдерживают в течение 2 ч.

Условия хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали длиной 3 м и внутренним диаметром 3 мм заполненная диатомитом силанизированным для газовой хроматографии Р и импрегнированная 5% (м/м) диметилстеариламидом Р и 5% (м/м) макроголом 400 Р;

- газ-носитель: азот для хроматографии Р;
- скорость газа-носителя: 30 мл/мин;
- температура:
- колонка: 45 °С;
- блок для ввода проб: 100 °С;
- детектор: 150 °С;
- детектор: пламенно-ионизационный;
- объем вводимой пробы: 1 мл газовой фазы каждого флакона (введение непосредственно в начало колонки).

Добавки

В зависимости от назначения полимерные материалы могут содержать различные добавки для улучшения их обработки или химических, физических и механических свойств. Эти добавки выбираются из следующего перечня (при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа): в котором для каждого вещества указано максимально допустимое содержание.

Пределы содержания:

- ди(2-этилгексил)фталат (добавка к полимерному материалу 01): не более 40%;
- цинк 2-этилгексаноат (цинка октаноат) (добавка к полимерному материалу 02): не более 1%;
- кальция стеарат или цинка стеарат или смеси этих компонентов: не более 1%;
- N,N'-диацилэтилендиамины (добавка к полимерному материалу 03): не более 1%;
- одно из следующих эпоксидированных масел или смеси обоих компонентов: не более 10%:
 - эпоксидированное соевое масло (добавка к полимерному материалу 04) с содержанием кислорода в эпоксидной группе от 6% до 8% и йодным числом не более 6;
 - эпоксидированное льняное масло (добавка к полимерному материалу 05) с содержанием кислорода в эпоксидной группе не более 10% и йодным числом не более 7.

При добавлении красителей веществ используют ультрамарин синий (добавка к полимерному материалу 06). Допускается применение других красителей при условии, что безопасность материала подтверждена.

Поставщик материала должен гарантировать, что качественный и количественный составы каждой производственной серии соответствуют типовому образцу.

СВОЙСТВА

Порошок, однородные шарики, гранулы почти бесцветные, слегка голубые или бледно-желтые или полупрозрачные пластинки разной толщины со слабым запахом. При сжигании выделяют густой, черный дым.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более одного см.

К 2,0 г испытуемого образца материала добавляют 200 мл эфира, свободного от пероксидов, Р и нагревают с обратным холодильником в течение 8 ч. Отделяют раствор А от остатка Б фильтрованием.

Раствор А выпаривают досуха при пониженном давлении на водяной бане при температуре 30 °С. Полученный остаток растворяют в 10 мл толуола Р (раствор А1). Остаток Б растворяют в 60 мл этиленхлорида Р, нагревая на водяной бане с обратным холодильником и затем фильтруют. Полученный раствор добавляют каплями при энергичном встряхивании к 600 мл гептана Р, нагретого почти до кипения. Горячим фильтрованием отделяют сгусток Б1 от раствора в гептане Р. Раствор охлаждают; отделяют осадок Б2, и фильтруют через стеклянный фильтр (40) (2.1.1.2).

А. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23).

Сгусток Б1 растворяют в 30 мл тетрагидрофурана Р, к полученному раствору прибавляют небольшими порциями при встряхивании 40 мл этанола безводного Р. Осадок Б3 отделяют фильтрованием и сушат в вакууме при температуре не более 50 °С над фосфора (V) оксидом Р. Несколько миллиграммов осадка Б3 растворяют в 1 мл тетрагидрофурана Р, помещают несколько капель полученного раствора на диск натрия хлорида и упаривают растворитель досуха при температуре от 100 °С до 105 °С.

Инфракрасный спектр (2.1.2.23) остатка должен соответствовать спектру СО ФЕАЭС поливинилхлорида.

Б. Добавка к полимерному материалу 01 (см. раздел Испытания).

ИСПЫТАНИЯ

При необходимости образцы испытуемого материала разрезают на части с размером сторон не более одного см.

Раствор S1. 5,0 г испытуемого образца материала помещают в колбу для сжигания, прибавляют 30 мл кислоты серной Р, нагревают до получения черной сиропообразной массы, охлаждают и осторожно добавляют 10 мл раствора водорода пероксида концентрированный Р. Осторожно нагревают, затем дают остыть и добавляют 1 мл раствора водорода пероксида концентрированный Р. Повторяют процедуры, чередуя нагревание и испарение с добавлением концентрированного раствора водорода пероксида до получения бесцветной жидкости. Уменьшают объем раствора приблизительно до 10 мл, охлаждают и доводят объем раствора водой Р до 50,0 мл.

Раствор S2. 25 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла, прибавляют 500 мл воды Р и закрывают горлышко колбы лабораторным стаканом из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве при температуре (121 +/-2) °С в течение 20 мин, после чего охлаждают, сливают надосадочную жидкость и доводят объем раствора водой Р до 500 мл.

Прозрачность раствора S2 (2.1.2.1). Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность раствора S2 (2.1.2.2, Метод II). Раствор S2 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 100 мл раствора S2 прибавляют 0,15 мл раствора БКФ (BRP)

индикатора Р: окраска должна измениться до синей при добавлении не более 1,5 мл раствора 0,01 М натрия гидроксида.

К 100 мл раствора S2 прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого Р: окраска раствора должна измениться от желтой до оранжевой при добавлении не более 1,0 мл 0,01 М хлороводородной кислоты.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). 100,0 мл раствора S2 выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5,0 мл гексана Р. Оптическая плотность раствора в области длин волн от 250 нм до 310 нм не должна превышать 0,25.

Восстанавливающие вещества. Испытание проводят в течение 4 ч после приготовления раствора S2.

К 20,0 мл раствора S2 прибавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин и сразу охлаждают. Добавляют 1 г калия йодида Р и сразу же титруют раствором 0,01 М натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл крахмала раствор Р. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20 мл воды Р. Разница между объемами титрантов не должна превышать 2,0 мл.

Первичные ароматические амины. Не более 20 ppm.

К 2,5 мл раствора A1, полученного при проведении испытания Идентификация, добавляют 6 мл воды Р и 4 мл 0,1 М хлороводородной кислоты. Полученный водный раствор интенсивно встряхивают и удаляют верхний слой. Добавляют 0,4 мл свежеприготовленного раствора 10 г/л натрия нитрита Р, перемешивают и оставляют на 1 мин. Добавляют 0,8 мл раствора 25 г/л аммония сульфамата Р, оставляют на 1 мин и добавляют 2 мл раствора 5 г/л нафтилэтилендиамина дигидрохлорида Р. Через 30 мин любое окрашивание полученного раствора должно быть не интенсивнее окрашивания раствора сравнения. Раствор сравнения готовят параллельно с испытуемым раствором тем же способом, но вместо водного раствора используют смесь 1 мл раствора 0,01 г/л нафтиламина Р в 0,1 М хлороводородной кислоте, 5 мл воды Р и 4 мл 0,1 М хлороводородной кислоты.

Добавка к полимерному материалу 01. Определение проводят методом газовой хроматографии (2.1.2.27) в сочетании с масс-спектрометрией (2.1.2.51).

Раствор внутреннего стандарта S3: 1 мг/мл раствора ди-н-октилфталата Р в тетрагидрофуране для хроматографии Р.

Раствор внутреннего стандарта S4: 5 мкг/мл раствора ди-н-октилфталата Р в этаноле безводном Р.

Испытуемый раствор. 0,2 г испытуемого образца материала разрезать на полоски длиной около 0,5 см. В 12,5 мл раствора внутреннего стандарта S3 растворить полоски, используя магнитную мешалку с магнитом, покрытым политетрафторэтиленом. Перемешивают от 20 мин до 30 мин до полного растворения испытуемого образца материала. В получившийся раствор для осаждения винилхлорида добавляют по каплям 37,5 мл этанола безводного Р. Центрифугируют. 1,0 мл надосадочной жидкости доводят этанолом безводным Р до 50,0 мл. Конечная концентрация внутреннего стандарта в испытуемом растворе составляет 5 мкг/мл. Испытуемый раствор можно хранить при температуре 4 °С до 2 недель.

Основной раствор. 20,0 мг СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 01 растворяют в растворе внутреннего стандарта S4 и доводят тем же растворителем до 20,0 мл.

Растворы сравнения (a1) - (a5). Основной раствор разводят раствором внутреннего стандарта

S4 для получения пяти растворов сравнения, содержащих от 10 мкг/мл до 40 мкг/мл СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 01.

Условия хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали длиной 3 м и внутренним диаметром 3 мм, покрытая фенил(5)метил(95)полисилоксаном Р толщиной 0,25 мкм;

- газ-носитель: гелий для хроматографии Р;

- скорость газа-носителя: 1 мл/мин;

- деление потока: 1:20;

- режим изменения температуры:

	Время (мин)	Температура (°C)
Колонка	0	100
	0 - 3,3	100 → 200
	3,3 - 20	200 → 250
	20 - 22,5	250
	22,5 - 23	250 → 270
	23 - 25	270
	25 - 25,6	270 → 320
	25,6 - 30,6	320
Блок ввода проб (инжектор)		300

- детектор: настраивается согласно критериям пригодности системы;

- тип анализатора: квадрупольный масс-спектрометр с электронной ионизацией (70 эВ);

- температура источника ионов: 230 °C;

- система сбора данных: выполняется в режиме полного сканирования (m/z от 40 до 350) и в режиме сканирования одного иона (SIM);

- задержка на выход растворителя: 2,5 мин;

- параметры масс-спектрометра для селективной регистрации ионов:

Вещество	Ион 1 (m/z)	Ион 2 (m/z)	Ион 3 (m/z)
добавка 01	149	167	279
ди-н-октилфталат (внутренний стандарт)	149	279	167

- объем вводимой пробы: 1 мкл.

Относительное удерживание по отношению к ди-н-октилфталату (время удержания около 22 мин): добавка к полимерным материалам 01 около 0,80.

Специфичность детектирования проверяется мониторингом трех различных ионов для каждого вещества с помощью масс-спектрометра в режиме сканирования одного иона. Ионные соотношения определяются по пиковым областям после введения стандартного раствора.

Коэффициенты для соотношения ионов представлены для информации:

Материал	Ион 1 (m/z)	Ион 2 (m/z)	Ион 3 (m/z)	Соотношение ионов 2/1 (%)	Соотношение ионов 3/1 (%)
добавка 01	149	167	279	50	30
ди-н-октилфталат (внутренний стандарт)	149	279	167	/	/

Пригодность хроматографической системы:

- повторяемость: относительное стандартное отклонение времени удержания пика добавки к полимерному материалу 01, рассчитанное по шести вводам растворов сравнения входящим в середину диапазона калибровки (например, 20 мкг/мл): не более 1,0%;

- относительное стандартное отклонение соотношения площади пика добавки к полимерному материалу 01 и внутреннего стандарта, рассчитанное по 6 вводам растворов сравнения входящим в середину диапазона калибровки (например, 20 мкг/мл): не более 3,0%.

Расчет содержания:

- содержание добавки к полимерному материалу 01 в процентах в испытуемом образце материала рассчитывают по калибровочным кривым растворов сравнения.

Пределы содержания:

- добавка к полимерному материалу 01: не более 40%.

Добавка к полимерным материалам 03.

Осадок В2 на стеклянном пористом фильтре, полученный при испытании Идентификация, промывают этанолом безводным Р. Высушивают до постоянной массы над фосфора (V) оксидом Р (пентаоксид дифосфора) и взвешивают. Масса остатка не должна превышать 20 мг.

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23).

Инфракрасный спектр остатка должен соответствовать спектру СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 03.

Добавки к полимерному материалу 04 и 05.

Определение проводят методом тонкослойной хроматографии (2.1.2.26).

Растворы сравнения. Растворы, которые содержат 10 мг/мл СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 04 и СО ФЕАЭС добавки к полимерному материалу 05, соответственно, в толуоле Р.

Условия хроматографирования:

- ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF₂₅₄ Р;
- подвижная фаза: толуол Р;
- объем наносимой пробы: 0,5 мл раствора А1, полученного при испытании Идентификация, в виде полосы размером 30 мм на 3 мм и по 5 мкл каждого раствора сравнения;
- хроматографическое разделение: более 2/3 пластины;
- высушивание: на воздухе;
- детектирование: пластину выдерживают в парах йода в течение 5 мин.

На хроматограмме раствора А1 находят положение зоны, которое соответствует добавкам к полимерным материалам 04 и 05 (R_f - 0,4) и снимают полосу силикагеля, которая соответствует этой зоне. Аналогичным образом удаляют полосу силикагеля, которая соответствует контрольному образцу. Оба образца по отдельности взбалтывают с 40 мл метанола Р в течение 15 мин и фильтруют. Остаток на фильтре промывают дважды порциями метанола Р по 10 мл, присоединяют смывы к фильтрату. Полученные жидкости упаривают досуха. Разница между массами должна быть не более 10 мг.

Барий. Не более 5 ppm.

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. 1,0 г испытуемого образца сжигают в кварцевом тигле. Остаток растворяют в 10 мл хлороводородной кислоты Р и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 20 мл 0,1 М хлороводородной кислоты.

Раствор сравнения. Раствор, который содержит 0,25 ppm бария, готовят разведением стандартного раствора бария ионов (50 ppm Ba^{2+}) Р в 0,1 М хлороводородной кислоте.

Измеряют интенсивность эмиссии бария при длине волны 455,40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455,30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой хлороводородной кислоте.

Кадмий. Не более 0,6 ppm.

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.1.2.22, метод I).

Испытуемый раствор. 10 мл раствора S1 упаривают досуха. Остаток пропитывают 5 мл 1% (об/об) раствором хлороводородной кислоты Р, фильтруют и доводят объем фильтрата тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения. Готовят разведением стандартного раствора кадмия ионов (0,1% Cd^{2+}) Р в 1% (об/об) хлороводородной кислоте Р.

Измеряют поглощение полученных растворов.

Источник: лампа с полым кадмиевым катодом.

Длина волны: 228,8 нм.

Атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие кадмия в используемой хлороводородной кислоте.

Кальций. Не более 0,07%. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный для определения бария.

Раствор сравнения. Раствор, содержащий 50,0 ppm кальция, готовят разведением стандартного раствора кальция ионов (400 ppm Ca²⁺) Р в 0,1 М хлороводородной кислоте.

Длина волны: измеряют интенсивность эмиссии кальция при 315,89 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 315,60 нм.

Проверяют отсутствие кальция в используемой хлороводородной кислоте.

Олово. Не более 20 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Раствор S1 разводят водой Р в 10 раз непосредственно перед использованием.

Раствор сравнения. 2 мл стандартного раствора олова ионов (5 ppm Sn²⁺) Р помещают в колбу вместимостью 50 мл, которая содержит 5 мл 20% (об/об) раствора серной кислоты Р и доводят водой Р до объема 50 мл непосредственно перед использованием.

Длина волны: измеряют интенсивность эмиссии олова при 189,99 нм, спектральный фон - 190,10 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 190,10 нм.

Проверяют отсутствие олова в используемой хлороводородной кислоте.

Цинк. Не более 0,2%. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.2.22, метод I).

Испытуемый раствор. Раствор S1 разбавляют 0,1 М хлороводородной кислотой в 100 раз.

Раствор сравнения. Готовят разведением стандартного раствора цинка ионов (100 ppm Zn²⁺) Р в 0,1 М хлороводородной кислоте.

Источник: лампа с полым цинковым катодом.

Длина волны: 213,9 нм.

Атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Проверяют отсутствие цинка в используемой хлороводородной кислоте.

Тяжелые металлы (2.1.4.8, метод А). Не более 50 ppm.

К 10 мл раствора S1 прибавляют 0,5 мл фенолфталеина раствора Р, затем натрия гидроксида концентрированный раствор Р до появления бледно-розовой окраски и доводят водой Р до объема 25 мл. 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание А. Раствор сравнения

готовят, используя стандартный раствор свинца ионов (2 ppm Pb²⁺) Р.

Вещества экстрагируемые водой. Не более 0,3%.

50,0 мл раствора S2 упаривают на водяной бане досуха и сушат остаток при температуре от 100 °С до 105 °С до постоянной массы. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 50,0 мл воды Р. Масса сухого остатка не должна превышать 7,5 мг в сравнении с контрольным опытом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

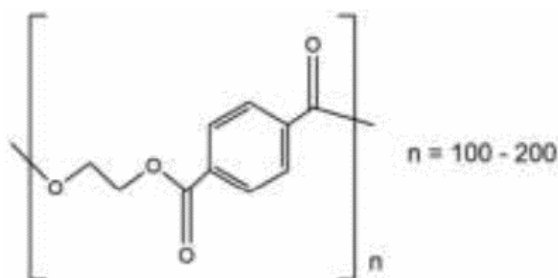
Определение проводят методом сжигания в колбе с кислородом (2.1.5.10), используя 50,0 мг испытуемого образца материала. Для поглощения продуктов сгорания используют 20 мл 1 М раствора натрия гидроксида. К полученному раствору добавляют 2,5 мл азотной кислоты Р и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата, определяя конечную точку титрования потенциометрически (2.1.2.19).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора нитрата серебра соответствует 6,25 мг поливинилхлорида.

204010012-2022

2.4.1.12. Полиэтилентерефталат для упаковок лекарственных препаратов непарентерального применения



Полиэтилентерефталат получают полимеризацией терефталевой кислоты или диметилтерефталата с этиленгликолем. Для полимеризации могут быть использованы кислота изофталевая, диметилизофталат, 1,4-бис(гидрокси-метил)циклогексан (циклогексан-1,4-диметанол) или диэтиленгликоль. Полиэтилентерефталат может содержать не более 0,5% кремния диоксида или силикатов и красители, разрешенные к применению.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Метод получения полиэтилентерефталата должен гарантировать остаточное содержание ацетальдегида в гранулах не более 10 ppm.

СВОЙСТВА

Описание. Прозрачные или матовые гранулы.

Растворимость. Практически нерастворимы в воде, в этаноле (96%) и метилхлориде.

Гидролизуются сильными основаниями.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. 0,10 г испытуемого образца материала помещают в колбу из боросиликатного стекла с

притертой пробкой, добавляют 25 мл раствора 200 г/л калия гидроксида Р в 50% (об/об) этанола безводного Р. Кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждают и доводят водой Р до объема 100 мл. При необходимости фильтруют. 1,0 мл фильтрата доводят водой Р до объема 100 мл. Ультрафиолетовый спектр (2.1.2.24) полученного раствора в области от 210 нм до 330 нм должен иметь максимум при длине волны 240 нм.

Б. 0,05 г испытуемого образца материала растворяют в 2 мл 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола Р. Несколько капель раствора наносят на стеклянную пластинку, находящуюся на водяной бане в вытяжном шкафу, для получения пятна размером 15 мм x 15 мм. После выпаривания растворителя пятно собирают, используя поток воды и скребок. Сушат при температуре от 100 °С до 105 °С в течение от 1 ч до 2 ч.

На инфракрасном спектре (2.1.2.23) испытуемого образца должны обнаруживаться максимумы поглощения при всех волновых числах 1725 см^{-1} , 1410 см^{-1} , 1265 см^{-1} , 1120 см^{-1} , 1100 см^{-1} , 1020 см^{-1} , 875 см^{-1} и 725 см^{-1} . Полученный спектр должен также соответствовать спектру типового образца.

ИСПЫТАНИЯ

Образцы испытуемого материала при необходимости разрезают на части с размером сторон не более 1 см.

Раствор S1. 10 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, добавляют 200 мл воды Р и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч, затем охлаждают и декантируют. Раствор S1 используют в течение 4 ч после приготовления.

Раствор S2. Раствор S2 используют в течение 4 ч после приготовления.

10 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 100 мл этанола (96%) Р и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч, охлаждают и сливают надосадочную жидкость.

Раствор S3. Раствор S3 используют в течение 4 ч после приготовления. 20 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 50 мл 0,1 М хлороводородной кислоты и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч, охлаждают и сливают надосадочную жидкость.

Раствор S4. Раствор S4 используют в течение 4 ч после приготовления. 20 г испытуемого образца помещают в колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 50 мл раствора 0,01 М раствора натрия гидроксида и нагревают при температуре 50 °С в течение 5 ч, охлаждают и сливают надосадочную жидкость.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S1 должен быть прозрачным.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S2 должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II). Раствор S2 должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К 50 мл раствора S1 прибавляют 0,15 мл раствора БКФ (BRP) индикатора Р; раствор окрашивается в желтый цвет. Окраска раствора должна изменяться до синей при добавлении не более 0,5 мл раствора 0,01 М раствора натрия гидроксида. К 50 мл раствора S1 прибавляют 0,2 мл раствора метилового оранжевого Р; раствор окрашивается в желтый цвет. Окраска раствора должна изменяться от желтой до оранжевой при добавлении не более 0,5 мл 0,01 М хлороводородной кислоты.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Оптическая плотность раствора S1 в области

длин волн от 220 нм до 340 нм не должна превышать 0,2. Для окрашенного полиэтилентерефталата оптическая плотность раствора S1 в области от 400 нм до 800 нм не должна превышать 0,05.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Оптическая плотность раствора S2 в области длин волн от 400 нм до 800 нм не должна превышать 0,05.

Восстанавливающие вещества. К 20,0 мл раствора S1 прибавляют 2 мл раствора 0,5 М серной кислоты и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата, кипятят в течение 3 мин и сразу охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 1 г калия йодида Р, 0,25 мл раствора крахмала Р в качестве индикатора и сразу титруют раствором 0,01 М раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20,0 мл воды Р. Разница между объемами титранта не должна превышать 0,5 мл.

Вещества, растворимые в диоксане. Не более 3%.

2 г испытуемого образца помещают в коническую колбу из боросиликатного стекла с притертой пробкой, прибавляют 20 мл диоксана Р и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 2 ч. 10 мл полученного раствора выпаривают на водяной бане досуха и сушат остаток при температуре от 100 °С до 105 °С. Масса полученного остатка не должна превышать 30 мг.

Алюминий. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора алюминия ионов (200 ppm Al³⁺) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии при длине волны 396,15 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 396,25 нм. Проверяют отсутствие алюминия в используемой 0,1 М хлороводородной кислоте.

Барий. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Готовят разведением стандартного раствора бария ионов (50 ppm Ba²⁺) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии бария при длине волны 455,40 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 455,30 нм.

Проверяют отсутствие бария в используемой 0,1 М хлороводородной кислоте.

Германий. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S4.

Раствор сравнения. Готовят разведением стандартного раствора германия (100 ppm Ge⁺⁴) Р 0,01 М раствором натрия гидроксида.

Измеряют интенсивность эмиссии германия при длине волны 206,87 нм или 265,12 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 206,75 нм.

Кобальт. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Готовят разведением стандартного раствора кобальта ионов (100 ppm Co^{2+}) Р в 0,1 М хлороводородной кислоте.

Измеряют интенсивность эмиссии кобальта при длине волны 228,62 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 228,50 нм.

Проверяют отсутствие кобальта в используемой 0,1 М хлороводородной кислоте.

Марганец. Не более 1 ppm.

Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Раствор сравнения. Готовят разведением стандартного раствора марганца ионов (100 ppm Mn^{+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии марганца при длине волны 257,61 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 257,50 нм.

Проверяют отсутствие марганца в используемой 0,1 М хлороводородной кислоте.

Сурьма. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S4.

Раствор сравнения. Готовят разведением стандартного раствора сурьмы (100 ppm Sb^{+5}) Р 0,01 М раствором натрия гидроксида.

Измеряют интенсивность эмиссии сурьмы при длине волны 231,15 нм или 217,58 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 231,05 нм.

Титан. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора титана ионов (100 ppm Ti^{+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии титана при длине волны 323,45 нм или 334,94 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 323,35 нм.

Проверяют отсутствие титана в используемой 0,1 М хлороводородной кислоте.

Цинк. Не более 1 ppm. Определение проводят методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (2.1.2.41).

Испытуемый раствор. Используют раствор S3.

Растворы сравнения. Готовят разведением стандартного раствора цинка ионов (100 ppm

Zn²⁺) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Измеряют интенсивность эмиссии цинка при длине волны 213,86 нм, проводя коррекцию спектрального фона при длине волны 213,75 нм.

Проверяют отсутствие цинка в используемой 0,1 М хлороводородной кислоте.

Сульфатная зола (2.1.4.14). Не более 0,5%.

Определение проводят использованием 1,0 г испытуемого образца.

2.4.2. УПАКОВКА

204020001-2022

2.4.2.1. Упаковка лекарственных средств

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к упаковке субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов для медицинского применения.

Упаковка - материал или устройство, гарантирующее сохранение качества лекарственного средства для медицинского применения на протяжении установленного срока годности (хранения), обеспечивающее их защиту от повреждений и потерь, а также предохраняющее окружающую среду от загрязнений.

В зависимости от непосредственного контакта с лекарственным средством различают первичную упаковку и вторичную упаковку.

Примечание. Другие термины и определения, используемые в настоящей общей фармакопейной статье, нашли отражение в общей фармакопейной [статье 2.1.7.1](#). Отбор проб.

КЛАССИФИКАЦИЯ УПАКОВКИ

К комплексу средств, образующих упаковку лекарственных средств, т.е. к элементам упаковки, относят тару, укупорочные средства, комплектующие средства и другие вспомогательные, дополнительные элементы упаковки, регламентированные требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству на конкретное лекарственное средство.

ПО СТЕПЕНИ ЗАЩИТЫ

Упаковка может иметь несколько слоев защиты лекарственного средства.

Элементы первичной (внутренней) упаковки находятся в непосредственном физическом контакте с лекарственным средством и обеспечивают его защиту от влияния воздействий окружающей среды в процессе обращения лекарственного средства. В некоторых случаях первичная упаковка представляет собой специализированную систему доставки лекарственного средства, например, аэрозоль или дозирующее устройство, отрегулированное на отпуск одной дозы лекарственного средства.

Элементы вторичной (внешней) упаковки не вступают в прямой контакт с лекарственным средством, но обеспечивают необходимую защиту в целях сохранения стабильности. Вторичная упаковка содержит одну или несколько единиц первичной упаковки, в установленных случаях может содержать комплектующие средства (мерные стаканчики, насадки, нож ампульный, устройство для подвешивания и др.). Вторичная упаковка, содержащая необходимую

информацию для применения по назначению, является потребительской упаковкой.

С целью дополнительной защиты лекарственного препарата или, исходя из особенностей его применения, первичная упаковка может быть помещена в промежуточную упаковку.

Лекарственные средства во вторичной (потребительской) упаковке могут быть помещены в групповую (объединенную) упаковку, представляющую собой, как правило, картонные коробки или стопы, с последующим обертыванием стоп бумагой, термоусадочной пленкой в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству. При необходимости групповая упаковка может быть склеена или обвязана с использованием вспомогательных упаковочных и обвязочных средств, обеспечивающих прочность упаковки.

В случае реализации лекарственных препаратов только в лечебно-профилактические учреждения допускается использование упаковки "для стационаров", объединяющей установленное количество лекарственного препарата в первичной упаковке, помещенных в групповую упаковку в соответствии с указаниями нормативного документа по качеству.

Каждая упаковочная единица любого вида групповой упаковки должна быть снабжена этикеткой или оклеена бандерольной лентой с нанесенной на нее маркировкой. При склеивании или обвязывании групповой упаковки концы обвязки должны быть заклеены этикеткой, обеспечивающей контроль вскрытия.

При транспортировании лекарственных средств, находящихся в потребительской или групповой упаковке, их помещают в транспортную упаковку, предназначенную для хранения и транспортирования лекарственных средств с целью защиты их от повреждений при перемещении. В установленных случаях допускается транспортировать лекарственные средства в групповой упаковке в грузовых контейнерах без укладки в транспортную упаковку.

По защите от вскрытия

Упаковка с защитой от несанкционированного вскрытия (упаковка с контролем первого вскрытия) - упаковка, предусматривающая невозможность использования ее содержимого без очевидного нарушения специального элемента упаковки, необратимо изменяющегося при первом вскрытии, что позволяет отслеживать признаки любого нарушения целостности упаковки.

Упаковка с защитой от вскрытия детьми - упаковка, труднодоступная для вскрытия маленькими детьми, но возможная к использованию взрослыми людьми.

По защите от факторов внешнего воздействия

Хорошо укупоренная упаковка - упаковка, обеспечивающая защиту содержимого от попадания извне посторонних твердых и жидких веществ, и (или) потери содержимого при обычных условиях хранения, транспортирования и реализации.

Примечание. Для данного контекста обычными считаются условия хранения в помещении при относительной влажности не более 65% и температуре (15 - 25) °С или, в зависимости от климатической зоны, до 30 °С, при исключении посторонних запахов, источников загрязнения и интенсивного освещения.

Плотно укупоренная упаковка - упаковка, обеспечивающая защиту содержимого от попадания извне посторонних твердых, жидких и газообразных веществ, и (или) потери содержимого, выветривания, расплывания или испарения при обычных условиях хранения, транспортирования и реализации.

Герметично укупоренная упаковка - упаковка, обеспечивающая защиту содержимого от попадания извне посторонних веществ, и (или) потери содержимого, обеспечивающая

непроницаемость для твердых, жидких и газообразных веществ при обычных условиях хранения, транспортирования и реализации.

Если указана плотно укупоренная упаковка, ее можно заменить герметично укупоренной упаковкой, но не наоборот.

Герметично запаянная упаковка - упаковка, обеспечивающая герметичность, укупоренная с помощью расплавления материала упаковки.

Воздухонепроницаемая упаковка - плотно укупоренная упаковка, обеспечивающая непроницаемость для воздуха, газов, паров и других газообразных веществ при обычных условиях хранения, транспортирования и реализации.

Влагонепроницаемая упаковка - плотно укупоренная упаковка, обеспечивающая непроницаемость для воды, влаги и других жидких веществ при обычных условиях хранения, транспортирования и реализации.

Если указана "воздухо"- или "влагонепроницаемая" упаковка, ее можно заменить на "герметично укупоренную".

Светозащитная упаковка - упаковка, обеспечивающая защиту содержимого от действия световой энергии за счет особых свойств используемого упаковочного материала или за счет специального покрытия упаковки. Светонепроницаемость упаковки также можно обеспечить, помещая светопроницаемую упаковку внутрь подходящего светозащитного материала.

Изотермическая упаковка - упаковка, внутри которой сохраняется заданная температура в течение установленного времени.

Вакуумная упаковка - упаковка, внутреннее давление в которой ниже атмосферного.

По количеству использований и количеству доз

Одноразовая упаковка - упаковка, содержащая лекарственное средство в количестве, предназначенном для полного использования непосредственно после вскрытия упаковки.

Многоразовая упаковка - упаковка, содержащая лекарственное средство в количестве, которое предполагается использовать многократно по частям, последовательно отбирая содержащееся в ней лекарственное средство без изменения безопасности, качества или чистоты оставшейся части лекарственного средства до его полного использования.

Одноразовая упаковка - упаковка, содержащая лекарственный препарат в твердой, мягкой или жидкой лекарственной форме в количестве, соответствующем одной дозе или части дозы для однократного применения.

Многодозовая упаковка - упаковка, содержащая лекарственный препарат в количестве, соответствующем более одной дозы лекарственного препарата. Многодозовая упаковка может содержать лекарственный препарат в виде дозированной и недозированной лекарственной формы. Многодозовая упаковка, содержащая лекарственный препарат в виде недозированной лекарственной формы, представляет собой многоразовую упаковку.

По типу и виду

Классификационная единица, характеризующая упаковку по материалу и конструкции, определяет тип упаковки. Классификационная единица, характеризующая упаковку по форме, определяет вид упаковки.

Ампула - первичная упаковка из медицинского бесцветного или светозащитного стекла или полимерного материала, имеющая цилиндрический корпус с вытянутой горловиной, герметично запаиваемой после наполнения лекарственным препаратом, с плоским или выпуклым (вогнутым) дном, открываемая исключительно путем разламывания. Содержимое предназначено для однократного применения.

Баллон - упаковка, имеющая корпус каплеобразной, шарообразной или цилиндрической формы, со сферическим или вогнутым дном, с узкой горловиной.

Примечание. Стекланный баллон допускается называть бутылью.

Баллон аэрозольный (аэрозольная упаковка) - герметично закрытая первичная упаковка из стекла, полимерных материалов или металла, имеющая корпус цилиндрической формы с узкой горловиной, укупориваемая с помощью клапанно-распылительной системы (дозировочной или недозировочной), внутри которой сохраняется заданное давление, позволяющее проводить распыление.

Баллон газовый - упаковка из металла, обычно цилиндрической формы, предназначенная для сжатого, сжиженного или растворенного газа, снабженная устройством, регулирующим спонтанный выход газа при атмосферном давлении и комнатной температуре.

Банка - первичная упаковка из медицинского бесцветного или светозащитного стекла или из полимерного материала, имеющая корпус преимущественно цилиндрической или другой формы с горловиной, диаметр которой равен диаметру корпуса или меньше его, с плоским или вогнутым дном.

Барабан - упаковка из полимерного материала, металла или фибрового картона, имеющая корпус цилиндрической формы без обручей или зигов катания, с плоским дном и съемной или несъемной крышкой.

Примечание. Бочки не классифицируются как барабан.

Бочка - транспортная упаковка, имеющая корпус цилиндрической или параболической формы, с обручами или зигами катания с двумя плоскими торцами (доньями) равного диаметра.

Бутылка - первичная упаковка из медицинского бесцветного или светозащитного стекла или из полимерного материала, имеющая преимущественно цилиндрический корпус разнообразной формы, переходящий в узкую горловину, с плоским или вогнутым дном.

Бутыль - упаковка из медицинского бесцветного или светозащитного стекла или из полимерного материала с цилиндрическим корпусом, переходящим в более или менее выраженную узкую горловину, с плоским или вогнутым дном вместимостью свыше 3000 мл.

Грузовой контейнер - единица транспортного оборудования многократного применения, предназначенная для перевозки и временного хранения грузов без промежуточных перегрузок, удобная для механизированной загрузки и разгрузки, погрузки и выгрузки, внутренним объемом, равным 1 м³ и более.

Инъекционный шприц - первичная упаковка из медицинского стекла или полимерных материалов цилиндрической формы с канюлеобразным носиком, без или с фиксированной иглой, подвижным поршнем со штоком, с защитным колпачком, обычно используемая для введения парентеральных лекарственных форм. Инъекционный шприц с лекарственным препаратом представляет собой предварительно наполненный шприц.

Канистра - упаковка из полимерного материала или металла с корпусом, имеющим в сечении, параллельном дну, форму, близкую к прямоугольной или многоугольной, с

приспособлением для переноса, сливной горловиной и крышкой с затвором.

Примечание. Сливное отверстие и устройство для переноса обычно располагаются в верхней части корпуса или сбоку.

Картридж - первичная упаковка из медицинского стекла или полимерных материалов, обычно цилиндрической формы, подходящая для жидких или твердых дозированных лекарственных форм; предназначенная, главным образом, для использования в специально сконструированных аппаратах (например, шприц-ручках).

Контейнер полимерный для крови и ее компонентов однократного применения - упаковка, представляющая собой замкнутую эластичную, герметичную, стерильную систему однократного применения, предназначенную для взятия крови, разделения ее на компоненты, хранения, транспортирования и переливания крови и ее компонентов; состоящая из основной емкости для крови и дополнительных емкостей для компонентов крови и соединительных трубок. Контейнер полимерный для крови и ее компонентов однократного применения состоит из основной емкости для крови и дополнительных емкостей для компонентов крови и соединительных трубок. Каждая емкость упаковки имеет штуцеры с внутренним мембранным клапаном, основная емкость имеет узел взятия крови. Различают упаковку, содержащую и не содержащую антикоагулянт и (или) раствор консерванта, а также одно-, двух-, трех- и четырехкамерную упаковку.

Коробка - упаковка из картона или полимерного материала, имеющая корпус разнообразной формы с плоским дном, закрываемая клапанами или крышкой съемной, или на шарнире, или крышкой в форме обечайки.

Примечание.

1. Коробку, выполненную из одной заготовки, закрываемую клапанами, допускается называть пачкой.

2. Коробку, закрываемую крышкой в форме обечайки, допускается называть пеналом.

Мешок - транспортная мягкая упаковка, имеющая корпус в форме рукава с дном и открытым верхом (горловиной) или закрытым верхом с клапаном.

Пакет - упаковка, произведенная на основе бумаги, фольги, полимерного материала, имеющая корпус в виде рукава с дном и открытым верхом, преимущественно гибкая, состоящая из поверхностей, без или с плоским дном, закрываемая на дне или по сторонам методом склеивания, термосваривания или сшивания; верх может быть закрыт путем сплавления материалов, в зависимости от предназначения.

Примечание: Пакет небольшой емкости допускается называть пакетиком, саше.

Пробирка - первичная упаковка из медицинского бесцветного стекла, полимерного материала или металла (алюминия) с цилиндрическим корпусом, с плоским или выпуклым дном, с горловиной, диаметр которой равен диаметру корпуса, закупориваемая пробкой или крышкой, вместимостью до 5 мл.

Стопа - групповая упаковка, представляющая собой наложенные одна на другую, как правило, плоские, одинаковые по размеру, потребительские упаковки, например, пачки.

Туба - первичная упаковка, изготовленная из гибких металлических, полимерных или комбинированных материалов, имеющая корпус преимущественно цилиндрической формы с узкой горловиной, закупориваемой колпачком (бушоном), и дном, закрываемым после наполнения лекарственным препаратом. Извлечение лекарственного препарата осуществляется через горловину путем сдавливания упаковки.

Тюбик-капельница - первичная упаковка из эластичного полимерного материала с клапаном или винтовой горловиной, с защитным колпачком, обеспечивающая принудительное истечение находящегося в ней лекарственного препарата (жидкости) через каплеобразователь при надавливании на корпус упаковки.

Упаковка контурная безъячейковая (стрип) - гибкая упаковка из комбинированных материалов с лекарственным препаратом, запечатанным между двумя слоями упаковки, из которых лекарственный препарат извлекается путем ее разрыва.

Упаковка контурная ячейковая (блистер) - гибкая упаковка из комбинированных материалов, состоящая из двух слоев, один из которых представляет собой термоформованные ячейки, из которых лекарственный препарат извлекается путем выдавливания или вскрытия.

Флакон - первичная упаковка из медицинского бесцветного или светозащитного стекла или полимерного материала, имеющая корпус разнообразной формы, резко переходящий в горловину, диаметр венчика которой значительно меньше диаметра корпуса, с плоским или вогнутым дном.

Флакон-капельница - система упаковки, представляющая собой флакон из медицинского бесцветного или светозащитного стекла или полимерного материала, с винтовой горловиной, укомплектованный навинчиваемой крышкой и пробкой-капельницей, обеспечивающей свободное или принудительное истечение жидких лекарственных препаратов с заданной скоростью.

Флакон из трубки стеклянной (дрота) - первичная упаковка, представляющая собой флакон с гладкой горловиной и прямоугольным венчиком, предназначенный для укупоривания пробкой и алюминиевым закатываемым или обжимным колпачком, вместимостью от 5 мл до 30 мл. Содержимое лекарственного препарата для парентерального применения из флакона, укупоренного резиновой пробкой, извлекается путем прокалывания пробки иглой.

Фляга - транспортная многооборотная упаковка, предназначенная для многократного применения, имеющая цилиндрический корпус и широкую цилиндрическую горловину, диаметр которой меньше диаметра корпуса, с приспособлением для переноса и крышкой с затвором.

Шприц-тюбик - первичная упаковка из эластичного полимерного материала с нанесенной на горловину резьбой и инъекционной иглой с защитным колпачком, обеспечивающая принудительное истечение находящегося в ней содержимого (растворов для инъекций) через иглу при сжатии корпуса упаковки.

Ящик - транспортная жесткая упаковка с прямоугольными или многоугольными сторонами, с дном, двумя торцевыми и боковыми стенками, с крышкой или без нее.

Примечание.

1. Ящик без крышки с выступающими или не выступающими угловыми планками высотой не более 130 мм допускается называть лотком.

2. Стороны ящика могут содержать отверстия для манипуляции, вентиляции, демонстрации содержимого.

Примечание. Приведенный перечень типов и видов упаковки не является исчерпывающим, он может быть дополнен в соответствии с указаниями действующих нормативных документов.

По механическим свойствам

Жесткая упаковка - упаковка, форма и размеры которой не изменяются при наполнении или

удалении содержимого.

Мягкая упаковка - упаковка, форма и размеры которой изменяются при наполнении или удалении содержимого.

Хрупкая упаковка - упаковка, чувствительная к воздействию динамических нагрузок.

Гибкая упаковка - упаковка, изготовленная из легко сгибаемых упаковочных материалов на основе бумаги, фольги, полимеров, картона.

ЭЛЕМЕНТЫ УПАКОВКИ

Тара - основной элемент упаковки, предназначенный для размещения лекарственных средств, конструкция которого может предусматривать наличие укупорочных средств для создания герметичности или замкнутого пространства.

Укупорочное средство - изделие, предназначенное для укупоривания упаковки и сохранения ее содержимого.

Укупорочные средства имеют различный вид (форма, внешние очертания) и тип (материал и модель).

Основные виды и типы укупорочных средств:

Пробка - укупорочное средство, вставляемое внутрь горловины тары.

Крышка - укупорочное средство, закрепляемое по всему наружному периметру верха упаковки или тары.

Бушон - крышка, навинчиваемая на горловину тубы.

Пробка-крышка - укупорочное средство, состоящее из двух частей - верхней крышки и внутренней пробки.

Колпачок - укупорочное средство, надеваемое или навинчиваемое на венчик горловины тары.

Комплектующее средство - изделие, помещаемое во вторичную (потребительскую) упаковку лекарственного препарата и используемое для правильного дозирования, введения или применения лекарственного препарата.

Средство дозирования (дозатор, дозирующее устройство) - функциональное устройство для отмеривания (дозирования) заданной массы или объема лекарственного препарата, которое может быть элементом первичной упаковки, например, элементом укупорочного средства (вставки-капельницы, глазные и назальные капельницы и др.) или элементом вторичной упаковки, т.е. комплектующим средством (мерные ложки/ложечки, мерные колпачки/стаканчики, шприцевые дозаторы, пипетки, аппликаторы вагинальные и ректальные и др.).

Градуировка средств дозирования должна быть четкой, нестираемой. Должно быть гарантировано соответствие рекомендованной к приему дозы лекарственного препарата той дозе, которая будет отмерена с помощью дозирующего устройства упаковки и доставлена пациенту.

Насадка-дозатор - укупорочное средство, часть которого вдавливаются внутрь горловины упаковки (тары) и при надавливании на эластичный корпус этой упаковки (тары) обеспечивает принудительное истечение жидкого лекарственного препарата дозами.

Дозатор-ограничитель - функциональное устройство упаковки, предназначенное для отмеривания жидкого лекарственного препарата по объему и препятствующее или затрудняющее повторное заполнение упаковки.

Средство доставки лекарственного препарата - функциональное устройство, элемент упаковки (укупорочного средства), обеспечивающий доставку лекарственного препарата к месту его введения.

Аэрозольный клапан - затвор для аэрозольной упаковки, сохраняющий давление внутри упаковки и позволяющий при нажатии проводить распыление упакованной продукции.

Дозирующий клапан для аэрозолей является сложным элементом упаковки, обеспечивающим дозирование и доставку лекарственного препарата к месту его введения.

Средством доставки лекарственного препарата могут быть комплектующие средства, представляющие собой ингалятор, небулайзер, насос для спрея, мундштук и др.

Защитное приспособление - элемент укупорочного средства, предохраняющий упаковку от несанкционированного вскрытия и обеспечивающий визуальный контроль первого вскрытия.

Защитными приспособлениями упаковки являются: диск выдвигного клапана, предохранительное кольцо, контрольное стопорное кольцо, отрывной поясok, перфорация, мембрана из фольги и т.д.

Этикетка-бандероль - элемент упаковки и маркировки, представляющий собой полосу (ленту) упаковочного материала из бумаги или комбинированных материалов, предназначенную для оклеивания (обандероливания) групповой или потребительской упаковки (коробки) по всему периметру с соединением концов полосы, для обеспечения контроля первого вскрытия и последующего нанесения маркировки на полосу (бандероль).

Герметизирующее приспособление - элемент укупорочного средства, предохраняющий содержимое упаковки от потери и от воздействия внешних климатических факторов (крышки самоуплотняющиеся, крышки с герметизирующими прокладками, крышки со вставкой из силикагеля и др.).

Прокладка уплотнительная - элемент упаковки, представляющий собой плоский или рельефный горизонтальный вкладыш в виде диска или кольца, предназначенный для плотного соединения (герметизации) укупорочного средства с поверхностью тары.

Вспомогательные элементы первичной упаковки используют для поддержания и улучшения выполнения упаковкой предусмотренных функций.

Вкладыши, уплотнители, уплотнители-амортизаторы, наполнители - вспомогательные элементы, помещаемые внутрь первичной упаковки с лекарственным препаратом в виде твердой лекарственной формы, с целью предохранения содержимого упаковки от разрушения из-за перемещений, ударов, соприкосновений.

Осушители, влагопоглотители - вспомогательные элементы, помещаемые внутрь первичной упаковки с лекарственным препаратом в виде твердой лекарственной формы с целью защиты содержимого упаковки от влаги атмосферного воздуха и (или) удаления влаги из воздуха упаковки.

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К УПАКОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Упаковка лекарственного средства должна быть надлежащего качества.

Упаковка и составляющие упаковку элементы (тара, укупорочные средства и др.), должны

быть выполнены в соответствии с требованиями действующих в Евразийском экономическом союзе стандартов по утвержденным в установленном порядке документам (и (или) чертежам) на упаковку (тару, укупорочные средства и др.) для конкретных видов продукции. Форма (конструкция), размеры, допустимые отклонения от размеров упаковки и составляющих ее элементов, а также регламентируемые показатели качества и безопасности упаковки и элементов упаковки, должны отвечать требованиям действующих стандартов.

Для производства упаковки и составляющих ее элементов должны применяться упаковочные материалы, пригодные для контакта с упаковываемой продукцией, в соответствии с требованиями, указанными в общих фармакопейных статьях Фармакопеи Союза, стандартов и технической документации на конкретные виды упаковки и рекомендациями по использованию определенных видов упаковочных материалов для упаковки лекарственных средств. Упаковочные материалы должны быть нетоксичными, совместимыми с лекарственными средствами, пригодными для производства первичной упаковки с учетом пути введения лекарственных препаратов, для которых первичная упаковка предназначена.

Физико-химические и механические свойства упаковочных материалов, используемых для первичной и вторичной упаковки субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов для медицинского применения определяют на стадии фармацевтической разработки и производственного процесса лекарственных средств в соответствии с нормативными документами на упаковочные материалы.

Для каждой серии упаковываемых лекарственных средств упаковка должна быть аналогичной.

Упаковка лекарственных средств должна быть чистой, сухой, без посторонних запахов.

Упаковка должна обеспечить сохранение эффективности, качества и безопасности лекарственного средства на всех этапах его обращения: она не должна приводить к потере лекарственного средства, в том числе, посредством диффузии или проникновения лекарственного средства через нее; быть достаточно прочной, чтобы удерживать содержимое при обычном использовании; не изменяться под действием компонентов лекарственного препарата.

Упаковка должна обладать свойствами, защищающими лекарственное средство от неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, способных повлиять на его качество или эффективность, таких как свет, температура, атмосферные газы и пары воздуха (кислород, углерода оксиды, влага и др.), микробная контаминация, а также препятствовать проницаемости (проникновению) указанных факторов к лекарственному средству через материалы упаковки и укупорочные средства. Упаковка должна защищать лекарственное средство от физического (механического) повреждения.

Упаковка должна обеспечивать сохранение массы (объема), качества и стабильности лекарственного средства в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения.

Выбранные вид и тип упаковки не должны взаимодействовать физически или химически с лекарственным средством, находящимся внутри упаковки, так как это может привести к изменению его качества.

Выбранные для упаковки лекарственного препарата укупорочные средства должны быть инертны по отношению к содержимому упаковки, обеспечивать надежность укупорки, не быть причиной нежелательного взаимодействия между содержимым упаковки и внешней средой.

Между элементами первичной упаковки и компонентами лекарственного средства, включающими действующие и вспомогательные вещества, в том числе растворители, используемые в различных лекарственных формах, возможно множество вероятных

взаимодействий, включая:

- высвобождение (например, выщелачивание) химических веществ из элементов упаковки;
- высвобождение видимых/невидимых частиц;
- сорбция компонентов лекарственного средства материалами упаковки и ее элементами;
- химическое взаимодействие между лекарственным средством и элементами упаковки;
- разрушение элементов упаковки при контакте с лекарственным средством;
- влияние производственного процесса (например, стерилизации) на упаковку и т.д.

Упаковка должна обеспечить соблюдение условий хранения лекарственного средства в соответствии с разделом "Хранение" частной фармакопейной статьи или разделом "Условия хранения" нормативного документа по качеству.

Маркировка, нанесенная на упаковку, должна обеспечить идентификацию лекарственного средства и предоставить установленный нормативными документами объем информации о лекарственном средстве потребителю и специалистам, осуществляющим с ним работу.

Упаковка должна способствовать защите потребителя от подделки, фальсификации, предотвращения вскрытия лекарственного средства до использования, а также обеспечить удобство и безопасность при его использовании. Должно быть обеспечено дозированное или поштучное извлечение лекарственного препарата из многодозовой упаковки.

Упаковка должна иметь эстетичный внешний вид, быть удобной для транспортирования и хранения, экономичной и соответствовать современным экологическим нормам, требовать минимальных затрат на утилизацию.

Упаковка, предназначенная для наркотических и психотропных лекарственных средств, радиофармацевтических лекарственных препаратов и некоторых других лекарственных средств, должна соответствовать требованиям, предъявляемым к ней соответствующими нормативно-правовыми актами государств-членов Евразийского экономического союза.

УПАКОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Упаковочный материал - любой материал, используемый для производства упаковки и элементов упаковки, предназначенных для субстанций для фармацевтического применения, лекарственных препаратов для медицинского применения или промежуточной продукции.

Основными упаковочными материалами для лекарственных средств являются стекло, полимерные и эластомерные материалы, металл, бумага, картон. Упаковочные материалы, состоящие из двух и более видов сырья, относят к комбинированным упаковочным материалам.

Стекло

Стекло является упаковочным материалом для производства одного из основных элементов первичной упаковки лекарственных средств - стеклянной тары.

Для производства упаковки для фармацевтического применения используют различные типы стекла, отличающиеся между собой по химическому составу. Выбор типа стекла зависит от физико-химических свойств, способа применения и других характеристик лекарственного средства и (или) лекарственной формы, контактирующих со стеклом.

Характеристика и классификация типов стекла, используемого для производства упаковки

для фармацевтического применения, особенности производства упаковки из стекла, а также основные требования к упаковке из стекла по гидролитической устойчивости, объему наполнения, содержанию мышьяка и светопропусканию регламентированы общей фармакопейной [статьей 2.4.2.2](#). Упаковка для фармацевтического применения из стекла.

Полимерные материалы

Полимерные материалы широко применяют в производстве упаковки для лекарственных средств и различных элементов упаковки-тары, укупорочных средств, средств дозирования и доставки, вспомогательных упаковочных средств и др.

Для лекарственных средств в качестве упаковочных материалов используют только определенные виды и марки полимерных материалов. При выборе подходящего вида и марки полимерного материала, предназначенного для производства упаковки и ее элементов для конкретного лекарственного средства, необходимо иметь информацию о его химическом составе, физико-химических и токсикологических свойствах, чтобы оценить потенциальный риск при использовании в качестве упаковочного материала, особенно для производства первичной упаковки.

Для производства упаковки и элементов упаковки для фармацевтического применения используют различные полимерные материалы: полипропилен, полиэтилен низкого и высокого давления и их смеси, пластифицированный и непластифицированный поливинилхлорид, полиэтилентерефталат, полиэтиленвинилацетат и др.

Требования, предъявляемые к полимерным материалам, используемым в фармацевтической практике, зависят от назначения производимой упаковки и ее элементов, при этом наиболее жесткие требования предъявляют к полимерным материалам для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов для парентерального и офтальмологического применения.

Первичная полимерная упаковка для лекарственных препаратов в виде растворов для парентерального применения представляет собой флакон, бутылку или пакет, помещенный, в установленных случаях, в мешок из пленки полимерной. По сравнению со стеклянной, полимерная упаковка имеет некоторые преимущества: она небьющаяся, гибкая и легкая, что особенно важно в случае выбора упаковки для растворов для парентерального применения. Вместе с тем, при выборе упаковки для лекарственных препаратов в виде растворов для парентерального применения следует учитывать свойство полупроницаемости полимерных упаковочных материалов.

Полимерные материалы, используемые для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов для парентерального, офтальмологического применения, парентерального питания, должны соответствовать требованиям, указанным в следующих общих фармакопейных статьях:

- [2.4.1.2](#). Полиэтилен без добавок;

- [2.4.1.3](#). Полиэтилен с добавками;

- [2.4.1.4](#). Полипропилен;

- [2.4.1.1](#). Полиолефины;

- [2.4.1.5](#). Полиэтиленвинилацетат;

- [2.4.1.11](#). Материалы на основе пластифицированного поливинилхлорида для упаковок водных растворов лекарственных препаратов для внутривенных инфузий.

Полимерные материалы, используемые для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов непарентерального применения, должны соответствовать требованиям, указанным в следующих общих фармакопейных статьях:

- [2.4.1.8](#). Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для упаковок непарентеральных водных растворов;

- [2.4.1.9](#). Материалы на основе непластифицированного поливинилхлорида для упаковок лекарственных препаратов в твердой лекарственной форме для приема внутрь;

- [2.4.1.12](#). Полиэтилентерефталат для упаковок лекарственных препаратов непарентерального применения.

В состав упаковочных полимерных материалов могут быть включены специальные добавки, состоящие из антиоксидантов, стабилизаторов, пластификаторов, смазывающих веществ, красителей, модификаторов ударной прочности и др. Перечень добавок, допустимых для использования в полимерных материалах для фармацевтического применения, с указанием формулы вещества и возможных наименований по номенклатуре ИЮПАК, по номенклатуре химической службы рефератов с указанием регистрационного номера CAS, приведен в общей фармакопейной [статье 2.4.1.10](#). Добавки к полимерным материалам. В общей фармакопейной [статье 2.4.1.6](#). Силиконовое масло, используемое в качестве смазывающей добавки приведена характеристика указанной добавки и требования к ее качеству.

Полимерная упаковка и элементы упаковки должны соответствовать требованиям действующих стандартов на этот вид упаковки. Показатели качества и критерии приемлемости установлены в нормативных документах для конкретных видов упаковки в зависимости от ее назначения и характера упаковываемых лекарственных средств.

Основные общие требования к упаковке и укупорочным средствам из полимерных материалов, а также дополнительные требования к упаковке, предназначенной для водных растворов для инфузий, указаны в следующих общих фармакопейных статьях:

- [2.4.2.3](#). Полимерные упаковки и укупорочные средства для фармацевтического применения;

- [2.4.2.4](#). Полимерная упаковка для водных растворов для инфузий.

Эластомерные материалы

В фармацевтической практике резиновые и силиконовые эластомерные материалы используют в основном, как упаковочный материал для производства укупорочных средств и соединительных трубок некоторых видов первичной упаковки.

Эластомерные материалы представляют собой сложный многокомпонентный полимерный эластичный материал, включающий эластомерную составляющую и различные добавки. Основные свойства и характеристики эластомерного материала существенно зависят от состава и типа вулканизации (сшивания) ее базового эластомера, а также от добавок, вводимых для обеспечения заданных свойств (ускорители, наполнители, пластификаторы, смягчители, стабилизаторы, антиоксиданты и др.), которые могут составлять до 50% эластомерной смеси. При выборе марки материала для производства резиновых и силиконовых укупорочных средств и соединительных трубок необходимо учитывать возможность отрицательного влияния состава эластомерной смеси на эффективность, чистоту, стабильность и безопасность лекарственного средства.

Характеристика силиконовых и резиновых эластомеров, применяемых для производства укупорочных средств и соединительных трубок для упаковки лекарственных средств, требования

к качеству эластомерных материалов и отдельных элементов упаковки из эластомерных материалов, включая испытание резиновых укупорочных средств на соответствие функциональных параметров (проницаемость, фрагментация, самозакупорка), приведены в общих фармакопейных статьях:

- 2.4.1.7. Силиконовые эластомеры для укупорочных средств и трубок;

- 2.4.2.5. Резиновые укупорочные средства для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов в виде водных растворов, порошков и лиофилизатов для парентерального применения.

Металл

Для производства упаковки и некоторых элементов упаковки лекарственных средств в качестве упаковочного материала используют стальные и алюминиевые сплавы металлов.

Алюминий является основным компонентом алюминиевых сплавов, используемых для получения первичной упаковки (баллонов аэрозольных, туб, банок, пробирок и др.), транспортной упаковки (барабанов, бочек, фляг), укупорочных средств (колпачков, крышек) и других элементов упаковки.

Алюминиевую фольгу используют в производстве гибкой контурной упаковки, различных герметизирующих и защитных элементов упаковки, а также совместно с бумагой и (или) полимерным материалом применяют для производства комбинированной упаковки.

Из стали различных марок, включая нержавеющую сталь, выпускают в основном крупногабаритную упаковку - бочки, фляги и др. Жесть, представляющую собой сплав стали с соответствующим покрытием из металла, используют в основном для производства первичной упаковки - банок металлических, жестяных и крышек для них.

По сравнению с упаковкой из полимерных материалов и стекла, упаковка из металлов является более прочной, непроницаемой для газов, небьющейся, обеспечивает хорошую защиту упаковки от вскрытия.

Соответствующие марки сплавов металлов рекомендованы для производства упаковки для лекарственных препаратов, используемых под давлением, например, в виде таких лекарственных форм, как аэрозоли, пены, сжиженные газы и др.

Вместе с тем, металл не предназначен для первичной упаковки лекарственных препаратов для парентерального применения.

Колпачки алюминиевые, используемые в качестве укупорочного средства, закатываемого или обжимного на горловине бутылки или флакона после заполнения их лекарственным препаратом и укупорки резиновыми пробками, обеспечивают герметичность укупорки и контроль первого вскрытия и могут быть выполнены либо из алюминиевой фольги, либо из двух материалов - алюминия и полимерного материала (полипропилена) с добавлением красителей.

Выбор марок металлов для производства упаковки и элементов упаковки, предназначенных для лекарственных средств, осуществляют в соответствии с указаниями действующих стандартов на конкретный вид упаковки.

Выбранные материалы должны обладать физико-механическими свойствами, обеспечивающими устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов технологических процессов их производства, транспортирования, хранения и использования. По показателям безопасности материалы должны соответствовать действующим техническим регламентам или санитарным правилам, нормам и гигиеническим нормативам.

Форма, внешний вид, основные параметры и размеры, вместимость, масса, а также другие показатели качества готовой упаковки (элемента упаковки), должны соответствовать требованиям действующих стандартов на этот вид упаковки (элемент упаковки).

Бумага и картон

Для производства первичной и вторичной упаковки для лекарственных средств применяют определенные марки различных видов бумаги - бумага парафинированная, пергамент растительный и др. Картон (картон для потребительской тары, картон гофрированный и др.) чаще всего применяют при производстве вторичной (потребительской), групповой или транспортной упаковки (коробок, пачек и др.).

Качество бумаги и картона, используемых в производстве упаковки для лекарственных средств, должно соответствовать требованиям действующих стандартов, а показатели качества упаковки, выполненной с использованием этих материалов, должны соответствовать документации на этот вид и тип упаковки, утвержденной в установленном порядке.

Комбинированные упаковочные материалы

Бумага, картон, фольга, полимерные материалы являются основой комбинированных упаковочных материалов, используемых для производства упаковок: первичных (гибкие контурные упаковки (блистеры, стрипы), тубы и др.), вторичных (пачки, коробки и др.), групповых и др.

Комбинированный материал на основе бумаги или картона представляет собой двух- или многослойный материал, в котором бумага или картон прочно соединены склеиванием, при прессовке или иными способами с полимерными пленками, алюминиевой фольгой или другими материалами в различных сочетаниях слоев, с дополнительной поверхностной обработкой слоев или без нее.

Примечание: склеенные слои бумаги и картона не являются комбинированными материалами.

Комбинированные материалы на основе фольги представляют собой трех- или четырехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, полиэтиленовую пленку и бумагу в различных сочетаниях в зависимости от марки материала.

Ламинат - комбинированный упаковочный материал, используемый в производстве туб для лекарственных препаратов для медицинского применения, представляет собой многослойный материал, состоящий из срединного барьерного слоя (алюминиевой фольги или полимерного материала), внешнего и внутреннего слоев из полимерных материалов (полиэтилен) и двух адгезионных слоев, которые связывают вместе три основных слоя.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА УПАКОВКИ

При выборе оптимальной упаковки и ее элементов, включающих упаковочные материалы, тару, укупорочные средства и др., для конкретного лекарственного средства, необходимо учитывать:

- назначение упаковки (первичная, вторичная (потребительская), групповая и т.д.);
- предназначение упаковываемого лекарственного средства и его количество;

- свойства активной фармацевтической субстанции и компонентов лекарственного препарата, включая действующие и вспомогательные вещества, в том числе, растворители;

- свойства лекарственной формы лекарственного препарата;
- совместимость каждого элемента первичной упаковки с компонентами лекарственного средства;
- требуемую степень защиты лекарственного средства от влияния внешних факторов (атмосферных, микробиологических, физических) на всех этапах обращения, включая хранение, транспортирование и реализацию;
- защитные характеристики упаковочных материалов, тары, укупорочных средств, конструкции упаковки и т.п.;
- продолжительность хранения лекарственного средства;
- метод наполнения упаковки;
- способ маркировки лекарственного средства;
- удобство использования упаковки лекарственного препарата для потребителя (количество доз, параметры упаковки, способ открывания/закрывания, разборчивость маркировки, способ дозирования и применения лекарственного препарата).

Выбор упаковки, способной обеспечить требуемую стабильность лекарственного средства в течение определенного периода времени, решается производителем (разработчиком) в процессе изучения стабильности на стадии разработки лекарственного средства.

При выборе упаковки для лекарственных средств необходимо использовать представленные в настоящей общей фармакопейной статье данные о видах и типах упаковки/тары, укупорочных средств, упаковочных материалов и прочих элементов упаковки.

Выбранная упаковка (система упаковки) должна соответствовать требованиям раздела "Общие требования к упаковке" настоящей общей фармакопейной статьи в течение всего заявленного срока годности лекарственного средства.

Содержимое упаковки может быть предназначено для последующего производства/изготовления лекарственных средств (активные фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества), для окончательной фасовки и последующей маркировки (нерасфасованные лекарственные средства), для распределения медицинским персоналом по назначению стационарным больным (упаковки "для стационаров"), для индивидуального приема пациентом.

Упаковка лекарственных препаратов, изготовленных аптечными организациями, должна соответствовать правилам изготовления лекарственных препаратов в аптеках и отпуска лекарственных препаратов из аптек.

Упаковка лекарственных средств, предназначенных для экспорта, должна соответствовать требованиям договора (контракта) поставщика с внешнеэкономической организацией или иностранным покупателем.

При выборе упаковки для субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов для медицинского применения, обладающих опасными свойствами (огнеопасные, взрывоопасные, радиофармацевтические, едкие, коррозионные, газы сжатые и сжиженные и др.) следует руководствоваться требованиями частной фармакопейной статьи и соответствующих нормативно-правовых актов государств-членов Евразийского экономического союза.

Лекарственные средства, содержащие летучие, выветривающиеся, гигроскопические или

окисляющиеся вещества, должны быть упакованы в банки или флаконы, закупоренные навинчивающимися крышками в комплекте с пробками или прокладками с уплотнительными элементами; пробками с уплотнительными элементами; закатываемыми металлическими колпачками в комплекте с пробками или прокладками с уплотнительными элементами, закатываемыми металлическими крышками.

Каждое лекарственное средство, содержащее летучее вещество или обладающее запахом, должно быть упаковано отдельно от прочих лекарственных средств.

Лекарственные средства, чувствительные к воздействию света, должны быть упакованы в светозащитную упаковку. Защиту от света также можно обеспечить, помещая лекарственное средство в упаковку, проницаемой для света, внутри подходящего светозащитного материала.

В качестве первичной упаковки для субстанций для фармацевтического применения рекомендованы банки, бутылки из медицинского бесцветного и светозащитного стекла или банки и канистры из полимерных материалов, пакеты и мешки из полимерных, комбинированных материалов или бумаги, фляги металлические, баллоны газовые и т.п. В случае необходимости использования емкостей больших объемов для хранения и транспортирования некоторых активных фармацевтических субстанций, например, этанола, выбор материала первичной упаковки, способной обеспечить требуемую стабильность активной фармацевтической субстанции в течение определенного периода времени, решается производителем (разработчиком) на стадии разработки лекарственного средства. Вторичной упаковкой являются барабаны, бочки, ящики, коробки, полимерные ведра и др.

При выборе упаковки для субстанций для фармацевтического применения, предназначенных для производства/изготовления стерильных лекарственных препаратов, необходимо обеспечить их максимальную защиту от микробиологического загрязнения, в установленных случаях - обеспечить стерильность.

Для активных фармацевтических субстанций используют, как правило, плотно закупоренную или герметично закупоренную, при необходимости дополнительно, светонепроницаемую, упаковку. Для вспомогательных веществ, обычно имеющих крупно-объемную (крупногабаритную) фасовку, подходящей по умолчанию является плотно закупоренная упаковка.

Выбор надлежащей упаковки для субстанции для фармацевтического применения, также зависит от ее массы (объема), поступающей в обращение.

При выборе первичной и вторичной (потребительской) упаковки для лекарственного препарата и оценке удобства ее использования потребителем, необходимо учитывать, что такие упаковки, как однодозовая, одноразовая, а также многодозовая, содержащая лекарственный препарат в виде дозированной лекарственной формы, гарантируют более безопасное применение лекарственного препарата, уменьшают вероятность ошибки при применении, то есть являются более практичными для пациента. Одноразовая упаковка также может быть полезна для лекарственных препаратов, имеющих ограниченный срок годности.

Укупорочные средства должны способствовать быстрому и безопасному использованию лекарственного препарата. Они могут быть удаляемыми или не удаляемыми. Тип упаковки, который не требует удаления укупорочного средства во время применения, является более предпочтительным, так как такая упаковка минимизирует риск микробиологического и иного загрязнения и (или) фальсификации лекарственного препарата.

Упаковка может иметь повторно закрывающееся укупорочное средство или представлять собой упаковку без возможности повторного закрытия - закупоренная методом запаивания, склеивания, термосваривания и т.д.

При выборе упаковки для лекарственного препарата необходимо учитывать свойства

лекарственной формы, в виде которой он будет использоваться, его агрегатное состояние, способ применения, условия производства/изготовления, количество доз и другие характеристики.

Особенности упаковки твердых лекарственных форм (таблетки, драже, капсулы, гранулы, порошки, суппозитории, леденцы лекарственные, пастилки лекарственные и др.). Для твердых лекарственных форм первичной многодозовой упаковкой являются банки, флаконы, пробирки из бесцветного или светозащитного стекла, полимерного материала или металла, укупоренные пробками, крышками, колпачками, имеющими, как правило, уплотнители-амортизаторы.

Первичной многодозовой упаковкой, имеющей перфорации или ячейки для индивидуальных доз твердых лекарственных форм, являются контурные упаковки - стрипы и блистеры, изготовленные из фольги алюминиевой, комбинированных материалов на основе фольги, бумаги, полимерных материалов, укупоренные методом термосваривания.

В качестве первичной однодозовой упаковки для порошков и гранул, как правило, используют пакетики, саше из комбинированных материалов на основе бумаги, алюминиевой фольги полимерных материалов, укупоренных методом термосваривания.

Упаковка твердых лекарственных форм должна быть хорошо или плотно укупоренной, обеспечивающей защиту от микробиологического загрязнения и от того вида атмосферного фактора, к которому чувствителен содержащийся в упаковке лекарственный препарат.

Чувствительные к действию влаги шипучие твердые лекарственные формы (таблетки, гранулы, порошки) должны храниться в плотно укупоренной упаковке, обеспечивающей защиту от проникновения влаги (влагонепроницаемой). Упаковка таких лекарственных форм может содержать влагопоглощающие агенты, например, силикагель.

Если в состав гранул и других твердых лекарственных форм входят летучие вещества или вещества, требующие защиты от воздействия воздуха, то упаковка должна быть воздухопроницаемой.

Таблетки, содержащие эфирные масла и упаковываемые в пробирки, должны быть завернуты в парафинированную бумагу или пергамент.

Первичная упаковка суппозитория представляет собой ячейковую или безъячейковую контурную упаковку или ячейковую контурную упаковку с открытым хвостиком из комбинированных материалов с различными покрытиями и разными размерами, укупоренную методом термосваривания.

Вторичной (потребительской) упаковкой для твердых лекарственных форм является, как правило, пакет, пачка или коробка.

Особенности упаковки мягких лекарственных форм (мази, пасты, линименты, гели, кремы) и пластырей. Упаковка мягких лекарственных форм должна быть хорошо укупоренной, обеспечивающей защиту от микробиологического загрязнения и от того вида атмосферного фактора, к которому чувствителен содержащийся в упаковке лекарственный препарат.

Первичной многодозовой упаковкой для мягких лекарственных форм наиболее часто являются тубы из гибких материалов - металла (алюминия), полимерных или комбинированных материалов, укупоренные бушонами, крышками, колпачками из полимерных материалов; реже используют банки из стекла бесцветного или светозащитного, укупоренные пластмассовой крышкой с прокладкой или без прокладки.

При использовании туб предпочтительно использование металлических туб с внутренним лаковым покрытием или туб из полимерных материалов с защитной мембраной и латексным кольцом.

Использование туб для упаковки мягких лекарственных форм обеспечивает защиту лекарственного препарата от микробного загрязнения при его использовании, возможность снабжения упаковки средством доставки к месту нанесения лекарственного препарата, защитным приспособлением и др.

Упаковка стерильных мягких лекарственных форм должна быть герметично укупоренной и обязательно иметь защитное приспособление для контроля первого вскрытия.

Упаковка мягких лекарственных форм, предназначенных для назального, ушного, вагинального или ректального использования, может иметь дополнительное устройство для введения лекарственного препарата или укомплектована соответствующим аппликатором.

Первичной упаковкой для пластырей могут быть безъячейковые контурные упаковки различных размеров, а также укупоренные соответствующим образом пачки, пакеты с клапаном, банки из полимерных материалов. Каждый пластырь трансдермальный и пластырь лекарственный должен быть помещен в индивидуальную первичную упаковку.

Тубы, банки и контурные упаковки с мягкими лекарственными формами или пластырями помещают, как правило, во вторичную (потребительскую) упаковку, представляющую собой пачку или коробку.

Особенности упаковки жидких нестерильных лекарственных форм (растворы, сиропы, капли, суспензии, эмульсии, настойки, эликсиры и др.). Первичная упаковка жидких нестерильных лекарственных форм наиболее часто является многодозовой и представляет собой различного объема и дизайна флаконы из бесцветного или светозащитного стекла или полимерного материала, укупоренные средствами (крышками, пробками и др.), имеющими и (или) не имеющими защиту от несанкционированного вскрытия, а также устройство с защитой от вскрытия детьми.

Элементом укупорочного средства многодозовой упаковки для жидких лекарственных препаратов, предназначенных для приема внутрь, является дозирующее устройство для отмеривания, в том числе каплями, предписанной дозы лекарственного препарата. Дозирующее устройство также может быть самостоятельным элементом упаковки - мерная ложка, мерный стаканчик, пипетка и др.

Первичная упаковка для суспензий и эмульсий для внутреннего применения может быть однодозовой, снабженной при необходимости приспособлением, обеспечивающим удобство применения лекарственного препарата, а также устройством с защитой от вскрытия детьми.

Флаконы с жидкими нестерильными лекарственными формами помещают, как правило, во вторичную (потребительскую) упаковку, представляющую собой пачку или коробку.

Особенности упаковки аэрозолей, пен, спреев, лекарственных препаратов для ингаляционного применения. Первичная упаковка для аэрозолей, пен представляет собой, как правило, аэрозольный баллон металлический или стеклянный с защитным полимерным покрытием, для спреев - это может быть флакон из полимерных материалов. Укупорочным средством и одновременно средством доставки и дозирования лекарственного препарата из аэрозольного баллона служит нажимной (распылительный) клапан, который может быть как непрерывного действия, так и дозирующий. В систему упаковки также входит предохранительный колпачок, в некоторых случаях - распылительная насадка (распылитель).

Системы распыления и дозирования аэрозолей, пен, спреев могут быть различных типов и видов, например, флакон может быть укупорен обжимным микроспеером с дозатором и распылительной насадкой с направляющей трубкой и др. устройствами.

Упаковка для лекарственных препаратов для ингаляционного применения может включать

дозированное устройство и может быть многодозовой или однодозовой.

Упаковка для дозированных порошков для ингаляций представляет собой индивидуальные ингаляторы: капсульные (спинхалер, ротахалер, дискхалер), резервуарные (турбухалер, циклохалер, изихалер), мультidosированные (мультидиск), - обеспечивающие дозирование и введение (доставку) действующего вещества в дыхательные пути.

Вторичной (потребительской) упаковкой для аэрозолей, пен, спреев, лекарственных препаратов для ингаляционного применения являются пачки из картона.

Особенности упаковки стерильных лекарственных препаратов, в том числе, лекарственных препаратов для парентерального применения, для офтальмологического применения и др. Выбор упаковки для стерильных лекарственных препаратов зависит от технологического процесса производства лекарственного препарата, его назначения и других факторов.

В соответствии с технологическим процессом производства стерильные лекарственные препараты могут быть подвергнуты окончательной стерилизации, получены в условиях асептического производства, произведены по технологии "выдувание-наполнение-стерилизация" и др.

Упаковка лекарственных препаратов, подвергаемых окончательной стерилизации, должна позволять стерилизовать лекарственные препараты, как минимум, одним из используемых методов стерилизации.

Для лекарственных препаратов для парентерального применения используют различные типы и виды первичной упаковки:

- запаянные ампулы различной конфигурации из стекла и полимерного материала;
- флаконы из дрота или стекломассы, закупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками;
- бутылки для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов из стекла, закупоренные резиновыми пробками, обкатанные алюминиевыми колпачками, или двумя колпачками, или с алюминиевой прокладкой и двумя алюминиевыми колпачками;
- бутылки (флаконы) из полимерного материала, герметично запаянные;
- пакеты (мешки) из полимерного материала, герметично запаянные;
- шприц-тюбики;
- предварительно наполненные шприцы;
- картриджи и др.

Упаковка для лекарственных препаратов для парентерального применения может быть однодозовой (ампулы, картриджи, шприц-тюбики, предварительно наполненные шприцы, пакеты) или многодозовой (флаконы, бутылки).

Если не указано другое в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, упаковка для лекарственных препаратов для парентерального применения должна быть достаточно прозрачной для проведения визуальной оценки содержимого, за исключением упаковки для имплантатов.

Первичные упаковки с лекарственными препаратами для парентерального применения должны быть закупорены соответствующими способами (запайка, закупорка резиновой или

силиконовой пробкой, обжатой колпачком), прошедшими валидацию. Используемые эластомерные укупорочные средства могут быть различными по форме, размеру, иметь специальный дизайн, что обусловлено производственными процессами, например, такими как лиофилизация. Резиновые и силиконовые укупорочные средства должны быть достаточно эластичными, прочными, чтобы в случае прокалывания их иглой сохранялась целостность и обеспечивалась герметичность упаковки после извлечения иглы из укупорочного средства.

Система укупоривания первичной упаковки лекарственных препаратов для парентерального применения резиновыми и силиконовыми пробками считается целостной только после того, как на укупоренной пробке упаковки (флаконе, бутылке) будет обжат (закатан) колпачок. Колпачки алюминиевые или полимерные являются, как правило, контролем первого вскрытия упаковки.

Потребительской упаковкой для лекарственных препаратов для парентерального применения являются коробки (включая коробки с перегородками), пачки; при этом лекарственные препараты в первичной упаковке (ампулы, флаконы, картриджи и др.) предварительно могут быть помещены в промежуточную упаковку (блистеры и др.).

При упаковывании ампул с хлорэтилом допускается применять в качестве амортизатора медицинский алигнин.

Упаковка лекарственных препаратов для инъекций в комплекте с растворителем указывается в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

В упаковку с ампулами, не имеющими кольцо излома, должно быть вложено приспособление для вскрытия ампул - нож ампульный, скарификатор и т.п.

Имплантаты и таблетки для имплантации упаковывают в индивидуальные стерильные упаковки.

Для лекарственных препаратов для офтальмологического применения используют однодозовую и многодозовую упаковку с защитой от несанкционированного вскрытия.

Первичная упаковка глазных капель представляет собой стерильные флаконы, флаконы-капельницы, тубик-капельницы. Однодозовая упаковка глазных капель обеспечивает сохранение стерильности содержимого и дозирующего устройства до момента использования.

Первичная упаковка глазных мазей и гелей представляет собой стерильные, сжимаемые тубы со встроенным или приложенным наконечником.

Каждую глазную пленку/имплантат перед помещением в блистеры, пеналы и т.д. упаковывают индивидуально.

Суспензии и эмульсии для парентерального применения, для офтальмологического применения или предназначенные для нанесения на поврежденную кожу, должны быть помещены в стерильную герметично укупоренную упаковку.

Для обеспечения требуемой защиты лекарственного средства от влияния внешних факторов, при выборе упаковки необходимо знать и учитывать защитные свойства элементов упаковки - упаковочных материалов, укупорочных средств.

Упаковочные материалы из стекла и металла, комбинированные упаковочные материалы на основе алюминиевой фольги защищают содержимое упаковки от улетучивания (испарения, проницаемости), влаго- и газообмена, от проникновения микроорганизмов извне.

Полимерные материалы и комбинированные материалы на основе бумаги и картона обеспечивают защиту содержимого упаковки от проникновения атмосферной микрофлоры;

степень защиты лекарственных средств от улетучивания, влаго-, паро- и газопроницаемость этих материалов зависят как от вида применяемого упаковочного материала, так и от свойств действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, от требований к стабильности и сроку годности лекарственного средства, от условий его хранения.

Паро- и газопроницаемость полимерных материалов необходимо учитывать при выборе оптимальной упаковки для лекарственных препаратов, подлежащих стерилизации, в связи с тем, что упаковки из отдельных марок полимерных материалов являются полупроницаемыми.

В наименьшей степени от взаимодействия лекарственного средства с атмосферной средой защищает упаковка из бумаги и картона.

Защиту лекарственного средства от светового потока обеспечивает упаковка из оранжевого светозащитного стекла, из металла, из алюминиевой фольги, из полимерных материалов, окрашенных или замутненных титана диоксидом. Упаковку особо чувствительных к свету активных фармацевтических субстанций (серебра нитрат, прозерин) из светозащитного стекла рекомендуется оклеивать черной светонепроницаемой бумагой.

Применение упаковки из картона, бумаги для обеспечения защиты лекарственного средства от воздействия светового излучения, возможно при подтверждении светозащитных свойств в соответствующей области спектра используемых марок упаковочных материалов из картона и бумаги.

Если при хранении и транспортировании лекарственного средства допускается воздействие низкой температуры, то при выборе упаковочного материала необходимо учитывать риск повреждения упаковки и потери содержимого при замерзании последнего.

Защитные свойства тем выше, чем толще материал (стенки) упаковки и чем выше герметичность укупоривания упаковки.

Материал резиновых пробок способен обеспечить защиту от воздействия света, проникновения микроорганизмов, улетучивания (испарения, проницаемости); степень защиты от газопроницаемости зависит от физико-химических свойств резинового материала, состава и свойств лекарственного средства, его количества, температуры.

204020002-2022

2.4.2.2. Упаковка для фармацевтического применения из стекла

Упаковка для фармацевтического применения из стекла (упаковка) - изделия из стекла, непосредственно контактирующие с лекарственными препаратами.

Бесцветное стекло имеет высокую светонепроницаемость в видимой области спектра.

Окрашенное стекло получают добавлением небольших количеств оксидов металлов, выбранных в соответствии с необходимым спектральным поглощением.

Нейтральное стекло представляет собой боросиликатное стекло, содержащее значительное количество бора оксида, алюминия оксида, оксидов щелочных металлов и (или) оксидов щелочноземельных металлов. Согласно своему составу нейтральное стекло характеризуется высокой гидролитической и термической устойчивостью.

Силикатное стекло - стекло на основе кремния диоксида, содержащего оксиды щелочных металлов, в основном, натрия оксид и оксиды щелочноземельных металлов, в основном, кальция оксид. Согласно своему составу, силикатное стекло характеризуется только средней гидролитической устойчивостью.

Химическая стабильность упаковок для фармацевтического применения из стекла выражается гидролитической устойчивостью, т.е. устойчивостью к высвобождению растворимых минеральных веществ в воду в определенных условиях контакта внутренней поверхности упаковки или измельченного стекла с водой.

Гидролитическую устойчивость определяют путем титрования высвобожденной щелочи.

В соответствии с гидролитической устойчивостью упаковки классифицируют следующим образом:

- упаковки из стекла типа I: изготовлены из нейтрального стекла и имеют высокую гидролитическую устойчивость, обусловленную составом самого стекла;

- упаковки из стекла типа II: изготовлены обычно из силикатного стекла и имеют высокую гидролитическую устойчивость, обусловленную соответствующей обработкой поверхности;

- упаковки из стекла типа III: изготовлены обычно из силикатного стекла и имеют умеренную гидролитическую устойчивость;

Приведенные ниже формулировки, выделенные курсивом, представляют собой общие рекомендации, относящиеся к типу упаковки из стекла, который может быть использован для различных видов лекарственных препаратов. Производитель лекарственного препарата несет ответственность за обеспечение соответствия выбранной упаковки.

Упаковки из стекла типа I пригодны для большинства лекарственных препаратов, в том числе и для парентерального применения.

Упаковки из стекла типа II пригодны для лекарственных препаратов с кислой и нейтральной средами, в том числе и для парентерального применения.

Упаковки из стекла типа III пригодны для неводных лекарственных препаратов парентерального применения, порошков парентерального применения (за исключением лиофилизированных порошков), а также лекарственных препаратов, не предназначенных для парентерального применения.

Как правило, также могут быть использованы упаковки из стекла, имеющие более высокую гидролитическую устойчивость, чем рекомендуемые выше для конкретных видов лекарственных препаратов.

Упаковка, выбранная для данного лекарственного препарата, должна быть изготовлена из стекла, не выделяющего вещества в количествах, влияющих на стабильность лекарственного препарата или обладающих токсичным действием. В обоснованных случаях может потребоваться детальная информация о составе стекла для оценки влияния упаковки в случае длительного применения лекарственного препарата пациентами или уязвимыми группами пациентов.

Лекарственные препараты для парентерального применения обычно выпускают в упаковках из бесцветного стекла, однако для светочувствительных лекарственных препаратов целесообразно использовать окрашенное стекло. Рекомендуется, чтобы все упаковки из стекла для жидких лекарственных препаратов и порошков для парентерального применения позволяли визуально контролировать содержимое.

Внутренняя поверхность упаковки из стекла может быть специально обработана для улучшения гидролитической устойчивости, придания водоотталкивающих свойств и т.п., внешняя поверхность также может быть обработана, например, для снижения трения и улучшения устойчивости к истиранию.

Обработка внешней поверхности не должна вызывать загрязнение внутренней поверхности упаковки.

Упаковки из стекла для лекарственных препаратов не могут быть использованы повторно, за исключением упаковок из стекла типа I.

Упаковка для компонентов крови не должна использоваться повторно.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Упаковки для фармацевтического применения из стекла, изготовленные в неблагоприятных условиях (например, температурно-временной фактор) и (или) находящиеся в контакте с особенно агрессивными лекарственными препаратами, могут подвергаться расслоению, то есть разделению внутренней стеклянной поверхности на тонкие слои, называемые пластинками или чешуйками. Расслоение стекла может произойти в результате химической коррозии в соответствии с хорошо известными механизмами, такими как растворение в результате гидролиза и ионного обмена (выщелачивание) в зависимости от pH. Процесс взаимодействия между стеклянной поверхностью и лекарственным препаратом требует времени инкубации и расслоение может стать видимым только через несколько месяцев после наполнения упаковки.

Известны несколько факторов риска, которые увеличивают склонность стекла к расслоению. В значительной степени способствовать расслоению стекла могут химический состав лекарственного препарата, наличие буферных растворов, содержащих цитратионы или фосфатионы и ионная сила жидкой среды. Процесс изготовления упаковки, химическая обработка внутренней поверхности, а также окончательная стерилизация и обработка на линиях розлива лекарственных препаратов являются другими важными факторами риска, которые необходимо учитывать. Необходимо, чтобы производитель оценивал совместимость упаковки из стекла и лекарственного препарата, учитывая, например, лекарственную форму, свойства препарата и качество стекла.

Склонность к расслоению упаковок из стекла от разных производителей можно оценить, подвергая упаковку ускоренным испытаниям на разложение при определенных температурах в течение короткого времени, используя в качестве экстрагентов растворы, которые используются при производстве и применении лекарственного препарата. Наличие частиц в экстракционном растворе, возникновение фазового разделения на внутренней поверхности и резкое увеличение концентрации кремния оксида в экстракционном растворе - все это указывает на потенциальную склонность стекла к расслоению. Испытание на ускоренную деградацию стекла можно использовать в качестве прогностического инструмента для выбора наиболее подходящей упаковки для предполагаемого препарата, но полную совместимость действующего вещества с продуктами выщелачивания можно оценить только с помощью испытания на стабильность в нормальных условиях использования.

ИСПЫТАНИЯ

Упаковки для фармацевтического применения из стекла должны выдерживать испытания на гидrolитическую устойчивость. Если упаковки из стекла имеют детали, изготовленные из других материалов, испытанию подлежит только стеклянная часть упаковки.

Для определения качества упаковки из стекла, в зависимости от предполагаемого применения, необходимо проведение одного или нескольких следующих испытаний.

Испытания на гидrolитическую устойчивость упаковки проводят с целью контроля и определения типа стекла (I, II или III).

Кроме того, упаковки, предназначенные для водных парентеральных лекарственных

препаратов, испытывают на наличие мышьяка, окрашенные упаковки из стекла проверяют на светопропускание.

ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

Испытание проводят путем титрования экстракционных растворов, полученных в условиях, описанных в испытаниях А, Б и В. Испытание В проводят в случае отсутствия информации о типе стекла.

Таблица 2.4.2.2.-1. - Типы упаковок из стекла

Тип упаковки	Испытания
Упаковки из стекла типа I и типа II (для различия от упаковок из стекла типа III)	А (испытание на поверхностную гидролитическую устойчивость)
Упаковки из стекла типа I (для различия от упаковок из стекла типа II от типа III)	Б (испытание измельченного в порошок стекла) или В (испытание упаковок с обработанной поверхностью)
Упаковки из стекла типа I и типа II (определение влияния химического состава или степени обработки поверхности стекла на гидролитическую устойчивость)	А и Б или А и В

ОБОРУДОВАНИЕ

Перед использованием автоклав и все вспомогательное оборудование следует очистить водой Р.

- автоклав, способный поддерживать температуру $(121 \pm 1)^\circ\text{C}$ и давление $2,5 \cdot 10^5 \text{ Н/м}^2$ (что соответствует 0,25 МПа или 2,5 бар), оборудованный термометром или, манометром, вентиляционным краном и поддоном, а также имеющий достаточную вместимость для размещения над поверхностью воды такого количества упаковок из стекла, которое необходимо для проведения испытания;

- бюретки соответствующей вместимости;
- мерные колбы вместимостью 1000 мл;
- пипетки и стаканы;
- конические колбы вместимостью 100 мл и 250 мл;
- водяная баня;
- металлическая фольга (например, из алюминия, нержавеющей стали).

Колбы и стаканы перед использованием следует заполнить водой Р и выдержать в автоклаве при температуре 121°C в течение не менее 1 ч.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА НАПОЛНЕНИЯ

Объем наполнения - это объем воды, которым следует наполнить упаковку для проведения испытания. Для бутылок и флаконов объем наполнения составляет 90% от полной вместимости упаковки (до краев). Для ампул объем наполнения соответствует объему до высоты плеча.

Флаконы и бутылки. Отбирают случайным образом из партии 6 упаковок (или 3, если их вместимость более 100 мл) и очищают от грязи и осколков. Пустые упаковки взвешивают с точностью до 0,1 г, помещают на горизонтальную поверхность и наполняют до края водой Р, избегая переполнения и воздушных пузырьков. Уровень жидкости регулируют по нижнему мениску и взвешивают заполненные упаковки с точностью до 0,01 г для упаковок, имеющих номинальный объем меньше или равный 30 мл, и с точностью до 0,1 г для упаковок с номинальным объемом более 30 мл и получают массу воды. Рассчитывают среднее значение полной вместимости в миллилитрах и умножают на 0,9. Полученный объем с точностью до 0,1 мл является объемом наполнения для конкретной упаковки.

Ампулы. Помещают не менее 6 сухих ампул на горизонтальную поверхность и наполняют водой Р из бюретки до высоты плеча (точка А) (см. рисунок 2.4.2.2.-1). Определяют вместимость (с точностью до 0,01) и вычисляют среднее значение. Объем, выраженный с точностью до одного десятичного знака, является объемом наполнения для конкретной партии ампул. Объем наполнения может также быть определен путем взвешивания.

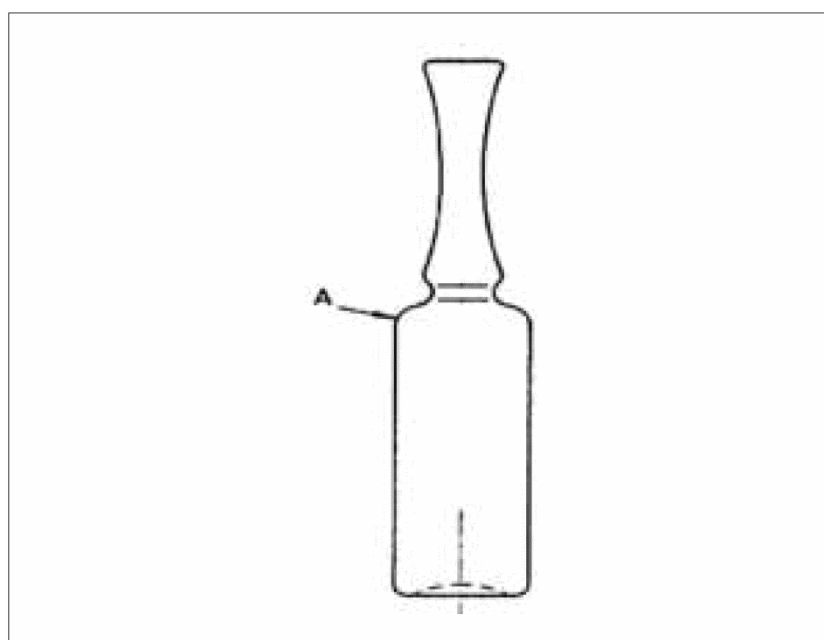


Рисунок 2.4.2.2.-1. Объем наполнения ампул (до точки А)

Шприцы и картриджи. Выбирают 6 шприцев или картриджей, закрывают отверстие (горловина картриджей и иглы и (или) посадочный конус Луера), используя инертный материал (например, защитный колпачок). Определяют средний объем наполнения в соответствии с процедурой, описанной в разделе Флаконы и бутылки, и умножают на 0,9. Данный объем, выраженный с точностью до 0,1 мл, является объемом наполнения для конкретной партии упаковок.

ИСПЫТАНИЕ А. ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВНУТРЕННИХ ПОВЕРХНОСТЕЙ УПАКОВОК ИЗ СТЕКЛА (ИСПЫТАНИЕ ПОВЕРХНОСТИ)

Определение проводят на упаковках, которые ранее не использовались. Объемы испытуемой жидкости, необходимые для заключительного определения, приведены в таблице 2.4.2.2.-2.

Таблица 2.4.2.2.-2. - Объемы испытуемой жидкости и количество титрований

Объем наполнения (мл)	Объем испытуемой жидкости для титрования (мл)	Количество титрований
До 3	25,0	1
От 3 до 30	50,0	2
От 30 до 100	100,0	2
Более 100	100,0	3

Очистка. Упаковки очищают от грязи и осколков. Непосредственно перед проведением испытания каждую упаковку наполняют водой Р до краев, дают отстояться в течение (20 +/- 5) мин. Воду из упаковок сливают, затем их дважды тщательно промывают водой Р, один раз водой Р1 и дают воде стечь.

Закрытые ампулы не должны промываться перед испытанием. Закрытые ампулы перед открытием могут быть нагреты на водяной бане или в сушильном шкафу при температуре около 40 °С в течение около 2 мин для выравнивания давления внутри ампул.

Наполнение. Упаковки наполняют водой Р1 до соответствующего объема. Упаковки в виде картриджей или шприцов для предварительного заполнения закрывают соответствующим материалом, который не влияет на результаты измерений. Каждая упаковка, в том числе ампулы, должны быть неплотно закрыты инертными материалами из нейтрального стекла или алюминиевой фольги, предварительно промытыми водой Р. Бутылки и флаконы закрывают пробками из нейтрального стекла или алюминиевой фольгой, предварительно промытыми водой Р. Шприцы и картриджи помещают в стакан и накрывают стакан алюминиевой фольгой. Упаковки вместимостью 2 мл и менее, в которых при автоклавировании вода не удерживается в достаточном количестве, могут быть закупорены подходящим образом, например, пробкой из инертного материала (силикона), фиксируемой плунжером или зажимом. Упаковки помещают на поддон автоклава, загружают в автоклав, содержащий воду Р, таким образом, чтобы они находились выше уровня воды в автоклаве.

Процесс автоклавирования.

Закрывают автоклав и выполняют следующие действия:

- нагревают автоклав с постоянной скоростью в течение 20 - 30 мин до температуры 100 °С;
- поддерживают температуру (100 +/- 1) °С в течение (10 +/- 1) мин;
- повышают температуру от 100 °С до 121 °С в течение 20 - 22 мин;
- поддерживают температуру (121 +/- 1) °С в течение (60 +/- 1) мин;
- снижают температуру от 121 °С до 100 °С в течение 40 - 44 мин, избегая при этом образования вакуума;
- автоклав не открывают, пока вода в упаковках не достигнет температуры 95 °С;
- упаковки вынимают из автоклава с соблюдением обычных мер предосторожности, охлаждают до комнатной температуры в течение 30 мин.

Перед первым использованием автоклав и системы измерения температуры калибруют, чтобы гарантировать температуру внутри упаковок (121 +/- 1) °С.

Примечание: могут наблюдаться значительные различия между температурой в автоклаве и температурой внутри упаковок.

Экстракционные растворы анализируют путем титрования в соответствии с методикой, описанной ниже.

Методика. Титрование проводят в течение 1 ч после изъятия упаковок из автоклава. Экстракционные растворы, полученные из упаковок, объединяют и перемешивают. Необходимый объем жидкости (таблица 2.4.2.2.-1) помещают в коническую колбу. Во вторую аналогичную колбу добавляют такой же объем воды Р1 (контрольный раствор). В каждую колбу добавляют 0,05 мл раствора метилового красного Р на каждые 25 мл жидкости. Контрольный раствор титруют 0,01 М хлороводородной кислотой. Испытуемую жидкость титруют такой же кислотой до окраски контрольного раствора. Разница между объемами титранта выражается в миллилитрах 0,01 М хлороводородной кислоты на 100 мл. Объем титранта меньше 1,0 мл указывают с точностью до двух десятичных знаков, а объем титранта больше или равный 1,0 мл указывают с точностью до одного десятичного знака.

Пределы содержания. Полученные результаты не должны превышать значения, приведенные в таблице 2.4.2.2.-3.

Таблица 2.4.2.2.-3. - Допустимые пределы при испытании поверхностной гидролитической устойчивости

Объем наполнения (мл)	Максимальный объем 0,01 М НСl на 100 мл испытуемой жидкости (мл)	
	Класс стекла для упаковок	
	Тип I и II	Тип III
До 0,5	3,0	30,0
От 0,5 до 1	2,0	20,0
От 1 до 2	1,8	17,6
От 2 до 3	1,6	16,1
От 3 до 5	1,3	13,2
От 5 до 10	1,0	10,2
От 10 до 20	0,80	8,1
От 20 до 50	0,60	6,1
От 50 до 100	0,50	4,8
От 100 до 200	0,40	3,8
От 200 до 500	0,30	2,9
Более 500	0,20	2,2

ИСПЫТАНИЕ Б. ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ИЗМЕЛЬЧЕННОГО В ПОРОШОК СТЕКЛА (ИСПЫТАНИЕ ИЗМЕЛЬЧЕННОГО В ПОРОШОК СТЕКЛА)

Проверяют, были ли эти изделия подвергнуты обжигу для получения коммерчески приемлемого качества.

Испытание может проводиться на трубках, используемых для производства упаковок из стекла или на самих упаковках.

Оборудование.

- ступка, пестик (см. рисунок 2.4.2.2.-2) и молоток из закаленной магнитной стали;

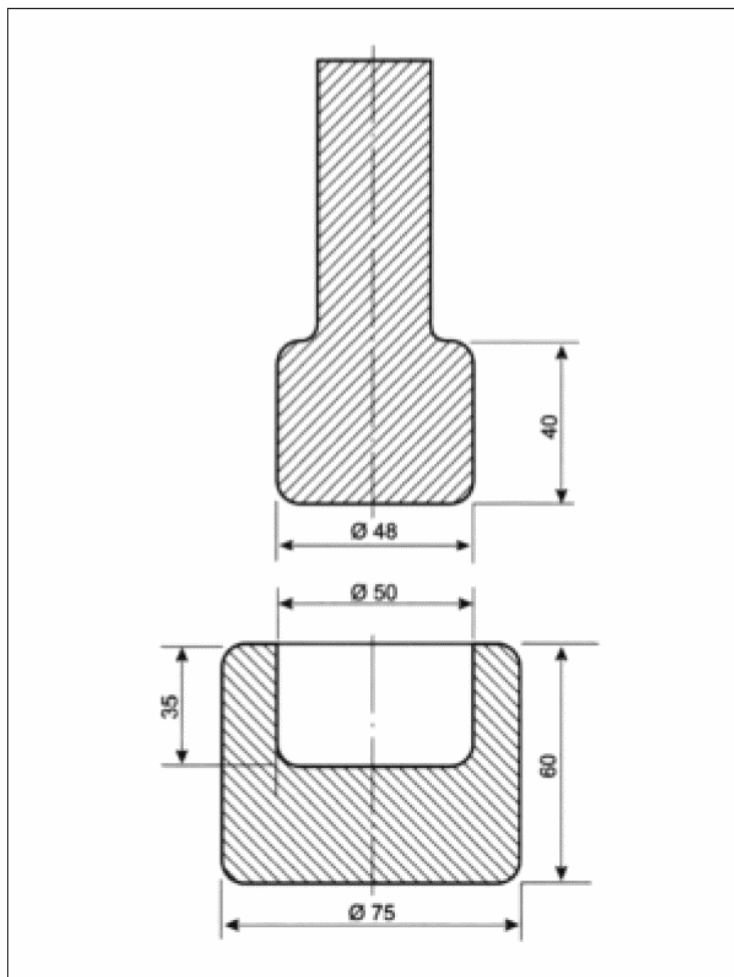


Рисунок 2.4.2.2.-2. - Прибор для измельчения стекла. Размеры указаны в миллиметрах

- в качестве альтернативы ступке, пестику и молотку может быть использована шаровая мельница из агата, циркония диоксида или нержавеющей стали объемом 250 мл; используются 2 шарика диаметром 40 мм или 3 шарика диаметром 30 мм;

- комплект из трех сит с квадратными отверстиями из нержавеющей стали, установленных на рамках из того же материала и состоящий из:

(а) сита номер 710;

(б) сита номер 425;

(в) сита номер 300;

- для просеивания стекла можно использовать механический просеиватель или просеивающую машину;

- постоянный магнит;
- металлическая фольга (например, алюминий, нержавеющая сталь);
- сушильный шкаф, способный поддерживать температуру (140 +/- 5) °С;
- эксикатор;
- весы для взвешивания до 500 г с точностью 0,005 г;
- ультразвуковая баня.

Методика. Испытуемые образцы промывают водой Р и высушивают в сушильном шкафу. Для получения двух образцов стекла массой около 100 г каждый, не менее трех упаковок заворачивают в чистую бумагу и разбивают молотком таким образом, чтобы получить осколки с размерами, не превышающими 30 мм.

При использовании ступки, пестика и молотка поступают следующим образом. 30 - 40 г одного образца с осколками размером 10 - 30 мм переносят в ступку, ставят пестик и сильно ударяют один раз молотком. Содержимое ступки переносят на большее сито (а) из комплекта. Операцию повторяют несколько раз, пока все осколки не будут перенесены на сито и быстро просеивают. Часть стекла, оставшегося на ситах (а) и (б) удаляют. Затем фракционируют, повторяя операции до тех пор, пока на сите (а) не останется около 10 г стекла. Выбрасывают эту часть и часть, проходящую через сито (в). Встряхивают комплект сит в течение 5 мин.

Оставляют в резерве часть стеклянных осколков, проходящих через сито (б) и оставшихся на сите (в).

При использовании шаровой мельницы поступают следующим образом. К около 50 г осколков размером 10 - 30 мм, взятых из 1 образца, добавляют шарики и измельчают тонкостенное стекло (толщина стенки до 1,5 мм) в течение 2 мин и толстостенное стекло (толщина стенки более 1,5 мм) в течение 5 мин. Переносят стекло в сито (а), просеивают в течение 30 с и собирают оставшуюся часть на сите (в). Переносят стекло из сит (а) и (б) в шаровую мельницу и снова измельчают и просеивают, как указано выше. Объединяют все части, оставшиеся на сите (в).

Повторяют операцию измельчения и просеивания со вторым образцом стекла до тех пор, пока на сите не останется около 10 г стекла.

Получают таким образом 2 образца, каждый массой не менее 10 г. Каждый образец выкладывают на чистую глянцевую бумагу и удаляют из стеклянных осколков любые металлические примеси, проводя над ними магнитом. Образцы стекла переносят в стакан, добавляют 30 мл ацетона Р и очищают осколки с помощью стеклянной палочки, покрытой резиной или пластиком. Затем дают отстояться и декантируют слой ацетона. Прибавляют еще 30 мл ацетона Р, встряхивают, сливают и прибавляют новую порцию 30 мл ацетона Р.

Ультразвуковую баню наполняют водой комнатной температуры, помещают стаканы с образцами стекла и закрепляют так, чтобы уровень воды был на уровне ацетона и обрабатывают в течение 1 мин. Жидкость в стаканах отстаивают, максимально сливают ацетон, затем добавляют 30 мл ацетона Р и повторно обрабатывают на ультразвуковой бане. Промывание ацетоном проводят до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. Затем ацетон декантируют, выпаривают его остатки на теплой плитке, стеклянные осколки сушат в сушильном шкафу при температуре 140 °С в течение 20 мин. Высушенные осколки стекла из каждого стакана помещают отдельно во взвешенные бюксы, закрывают крышками и охлаждают в эксикаторе. Взвешивают по 10,00 г высушенных стеклянных осколков, помещают в две конические колбы, прибавляют по 50 мл воды Р1 с помощью пипетки (испытуемые растворы). В третью коническую колбу прибавляют 50 мл воды Р1 (контрольный раствор). Стеклянные осколки равномерно распределяют на дне колбы

осторожным встряхиванием. Колбы закрывают пробками из нейтрального стекла или алюминиевой фольгой, промытыми водой Р или перевернутыми стаканами так, чтобы внутренняя часть стакана плотно прилегала к горловине колбы. Колбы помещают в автоклав с водой комнатной температуры так, чтобы уровень воды в колбе был выше, чем в автоклаве и выдерживают при температуре $(121 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение (30 ± 1) мин, выполняя те же операции, что и при проведении испытания А на поверхностную гидролитическую устойчивость. Автоклав не открывают, пока температура не снизится до 95°C . Колбы вынимают из автоклава и сразу охлаждают под проточной водопроводной водой.

В каждую колбу добавляют 0,05 мл раствора метилового красного Р и немедленно титруют 0,02 М хлороводородной кислотой в первую очередь контрольный раствор. Испытуемые растворы титруют такой же кислотой до окраски контрольного раствора. Вычисляют разницу между объемами титранта испытуемого раствора и контрольного раствора.

Для точного установления конечной точки титрования необходимо надосадочную жидкость декантировать в отдельную колбу вместимостью 250 мл; стеклянные осколки в каждой пробе промыть круговыми движениями три раза по 15 мл водой Р1, добавляя промывные воды к основному раствору. К испытуемым растворам и контрольному раствору прибавляют по 0,05 мл раствора метилового красного Р. Титруют и рассчитывают, как описано ниже. В контрольный раствор следует прибавить также 45 мл воды Р1 и 0,05 мл раствора метилового красного Р.

Рассчитывают среднее значение в миллилитрах 0,02 М хлороводородной кислоты на грамм образца результатов трех определений. Отклонение каждого определения от среднего значения не должно превышать $\pm 10\%$ - для стекла типа I и типа II; $\pm 5\%$ - для стекла типа III. При необходимости рассчитывают его эквивалент в пересчете на высвобождаемую щелочь, рассчитанный в микрограммах натрия оксида на грамм стеклянных зерен.

1 мл 0,02 М хлороводородной кислоты эквивалентен 620 мкг натрия оксида.

Пределы содержания. Должно быть израсходовано не более 0,1 мл 0,02 М хлороводородной кислоты на 1 г стекла типа I; не более 0,85 мл 0,02 М хлороводородной кислоты на 1 г стекла типа II или типа III.

ИСПЫТАНИЕ В. ИСПЫТАНИЕ УПАКОВОК С ОБРАБОТАННОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ (ИСПЫТАНИЕ ОБРАБОТАННОЙ ПОВЕРХНОСТИ)

Испытание В упаковок с обработанной поверхностью проводят в дополнение к испытанию А с целью определить, обрабатывалась ли поверхность стекла и (или) с целью установления различий стекла типа I и II. Альтернативно могут быть использованы испытания А и Б. Испытание В может быть проведено на неиспользованных образцах или на образцах, использованных ранее при испытании А.

Флаконы и бутылки. Объемы необходимой испытуемой жидкости приведены в [таблице 2.4.2.2.-2](#). Упаковки дважды промывают водой Р, заполняют до края смесью фтороводородной кислоты Р и хлороводородной кислоты Р (1:9 об/об) и выдерживают в течение 10 мин. Затем упаковки освобождают от содержимого и тщательно промывают водой Р 5 раз. Непосредственно перед испытанием снова промывают водой Р. Упаковки, подготовленные таким образом, подвергают процедуре автоклавирования и определяют в соответствии с указаниями в испытании А поверхностную гидролитическую устойчивость. Если полученные результаты значительно выше, чем полученные при испытании необработанных поверхностей (примерно в 5 - 10 раз), то считается, что образцы имеют обработанную поверхность.

Ампулы, картриджи, шприцы

Ампулы, картриджи, шприцы, изготовленные из стеклянных трубок, обычно не

подвергаются внутренней обработке поверхности, так как их высокая химическая устойчивость зависит от химического состава стекла как материала.

Методики такие же как в Испытании В для флаконов и бутылок. В случае ампул с необработанной поверхностью получаемые значения несколько ниже, чем значения, полученные в испытаниях, описанных выше.

Различия между упаковками из стекла типа I и типа II

Полученные результаты в испытании В, по сравнению с результатами, полученными в испытании А. Интерпретация результатов приведена в таблице 2.4.2.2.-4.

Таблица 2.4.2.2.-4. - Различия между упаковками из стекла типа I и типа II

Тип I	Тип II
Значения очень близки к величинам, полученным при испытании поверхностной гидролитической устойчивости для упаковок из стекла типа I	Значения значительно превышают величины, полученные при испытании поверхностной гидролитической устойчивости и подобны значениям, полученным для упаковок из стекла типа III, но не превышают их

МЫШЬЯК

Испытание применяется для упаковок, предназначенных для водных растворов лекарственных препаратов парентерального применения.

Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии с приставкой для получения гидрида (2.1.2.22, [метод I](#)).

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл прибавляют 10,0 мл экстракционного раствора, полученного из упаковок из стекол типов I и II, обработанных в автоклаве при 121 °С в течение 1 ч, как описано в испытании А поверхностной гидролитической устойчивости, прибавляют 10 мл хлороводородной кислоты Р, 5 мл 200 г/л раствора калия йодида Р, нагревают на водяной бане при 80 °С в течение 20 мин, охлаждают и разбавляют до 100,0 мл водой Р.

Растворы сравнения. Растворы готовят с использованием стандартного раствора мышьяка (1 ppm As³⁺) Р, добавляют к нему 10 мл хлороводородной кислоты Р, 5 мл 200 г/л раствора калия йодида Р. Растворы нагревают на водяной бане при 80 °С в течение 20 мин, охлаждают и доводят до 100,0 мл водой Р. Диапазон концентраций растворов сравнения, как правило, от 0,005 ppm до 0,015 ppm.

Кислотный реактив - хлороводородная кислота Р.

Восстанавливающий реактив - раствор натрия тетрагидробората Р.

Используют устройство для получения мышьяка гидрида. Полученный мышьяка гидрид вносят в кювету атомно-абсорбционного спектрометра. Устанавливают и стандартизируют инструментальные и эксплуатационные режимы согласно инструкциям изготовителя, настраивают скорость перистальтического насоса, затем присоединяют трубки к резервуарам с кислотным реактивом, восстанавливающим реактивом и испытуемым раствором.

Условия определения:

- источник: лампа с полым мышьяковым катодом;
- длина волны: 193,7 нм;
- атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Предельное содержание: не более 0,1 ppm As.

СВЕТОПРОПУСКАНИЕ

Испытание применяется для окрашенных упаковок из стекла.

Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях (2.1.2.24).

Оборудование. Спектрофотометр, снабженный фотодиодным детектором или двухсторонним фотоэлектронным умножителем в сочетании с интегрирующей сферой.

Приготовление образца. Упаковку из стекла разбивают или разрезают циркуляционной пилой с диском для влажного абразивного шлифования, например, карборундовым или металлизированным алмазным диском. Выбирают фрагменты соответственной толщины стенок и вырезают их подходящим образом для установления в спектрофотометр. Если образец слишком мал для того, чтобы закрыть отверстие в штативе для образца, маскируют незакрытую часть непрозрачной бумагой или лентой при условии, что длина испытуемого образца больше длины щели. Образец перед помещением в штатив промывают, высушивают и вытирают тканью для протирания линз. Закрепляют образец при помощи воска или других подходящих средств, обращая внимание на то, чтобы не оставить на образце следов от пальцев или других следов.

Методика. Образец помещают в спектрофотометр таким образом, чтобы его цилиндрическая ось была параллельна щели, чтобы луч проходящего света был перпендикулярен к поверхности стекла и потери из-за отражения были сведены к минимуму. Измеряют светопропускание образца в интервале от 290 нм до 450 нм непрерывно или с интервалами в 20 нм.

Пределы содержания. Пропускание света, которое допускается для упаковок из окрашенного стекла, используемого для лекарственных препаратов, не предназначенных для парентерального применения, не должно превышать 10% при любой длине волны в интервале от 290 нм до 450 нм независимо от типа и объема стеклянной упаковки.

Пропускание света, которое допускается для упаковок из окрашенного стекла, используемых для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения, не должно превышать пределы, приведенные в таблице 2.4.2.2.-5.

Таблица 2.4.2.2.-5. - Допустимые пределы светопропускания для упаковок из окрашенного стекла для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения

Номинальный объем (мл)	Максимальное светопропускание (%) при любой длине волны в интервале от 290 нм до 450 нм	
	Упаковки, герметизированные запаиванием	Упаковки с пробками
До 1	50	25
От 1 до 2	45	20

От 2 до 5	40	15
От 5 до 10	35	13
От 10 до 20	30	12
Более 20	25	10

Приложение - Испытание на поверхностную гидrolитическую устойчивость - определение на пламенном атомно-абсорбционном спектрометре (ПААС).

Поверхностная гидrolитическая устойчивость стекла типов I и II может быть определена анализом щелочных растворов после выщелачивания стекла методом ПААС. Установлено, что ряд химических элементов, присутствующих в стекле в виде оксидов, влияют на щелочность раствора, что используется для определения эквивалента щелочности данным методом. Спектрометрический метод имеет преимущество, так как позволяет использовать значительно меньшие объемы извлечения и может применяться для анализа небольших индивидуальных упаковок. Это позволяет объективно оценить качество упаковок определенной партии, где такой показатель может быть критичным. Оба метода не могут считаться взаимозаменяемыми и результаты этих измерений не эквивалентны значениям, полученным при методе титриметрии. Корреляция между двумя методами зависит от типа стекла, а также от размера и формы упаковки.

Титриметрический метод является стандартным методом Фармакопеи Союза; спектрометрический метод может быть использован при необходимости и в обоснованных случаях.

Методика, подходящая для данного типа анализа, приводится ниже.

Определение проводят на не использованных ранее упаковках. Количество упаковок для испытаний приведено в таблице 2.4.2.2.-б.

Таблица 2.4.2.2.-б. - Количество упаковок, которые могут быть использованы для спектрометрического метода

Объем наполнения (мл)	Количество упаковок	Количество упаковок, необходимое для дополнительных измерений
До 2	20	2
От 2 до 5	15	2
От 5 до 30	10	2
От 30 до 100	5	1
Более 100	3	1

Методика по определению объема заполнения, очистки упаковок, наполнения и нагревания приведена в испытании Гидrolитическая устойчивость и испытании А.

РАСТВОРЫ

Спектрохимический буферный раствор. 80 г цезия хлорида Р растворяют около в 300 мл

воды Р1, прибавляют 10 мл 6 М хлороводородной кислоты Р и доводят водой Р1 до 1000 мл, перемешивают.

Основные растворы:

- раствор натрия оксида, $C(\text{Na}_2\text{O})$ - 1 мг/мл;
- раствор калия оксида, $C(\text{K}_2\text{O})$ - 1 мг/мл;
- Раствор кальция оксида, $C(\text{CaO})$ - 1 мг/мл.

Также могут быть использованы коммерческие образцы растворов.

Раствор сравнения. Растворы сравнения готовят путем разведения исходных растворов с водой Р1 до получения эталонных растворов соответствующих концентраций, например, 20 мкг/мл натрия оксида, калия оксида и кальция оксида, соответственно. Также могут быть использованы коммерческие образцы стандартных растворов.

Контрольный раствор. Готовят растворы для построения калибровочной кривой (набор калибровочных растворов) путем разведения подходящих концентрированных стандартных растворов с водой Р1, учитывая нормальные рабочие диапазоны конкретных элементов, с учетом прибора, используемого для измерения.

Типичные диапазоны концентраций исходных растворов для определения методом атомной эмиссионной спектрометрии:

- натрия оксида и калия оксида: до 10 мкг/мл;
- натрия оксида и калия оксида: до 3 мкг/мл;
- кальция оксида: до 7 мкг/мл.

Можно использовать стандартные растворы, содержащие 5% (об/об) спектрохимического буферного раствора.

МЕТОДИКА

Предварительно определяют концентрацию калия оксида и кальция оксида в испытуемом растворе. В случае, если концентрация калия оксида составляет менее 0,2 мкг/мл и концентрация кальция оксида составляет менее 0,1 мкг/мл, остальные экстракционные растворы из этого типа упаковки не исследуют на содержание этих ионов. Экстракционный раствор из каждого образца вводят непосредственно в поглощающую зону атомизатора или атомной эмиссионной приставки и определяют приблизительную концентрацию натрия оксида (калия оксида и кальция оксида, если они присутствуют) по калибровочному графику.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Если разбавление не требуется, в каждую упаковку прибавляют объем спектрохимического буферного раствора, равный 5% объема наполнения, тщательно перемешивают и определяют, при наличии, натрия оксид, кальция оксид и калия оксид по калибровочному графику. Для определения концентрации кальция оксида методом пламенной атомной спектрометрии используется пламя ацетилен/азота оксид.

Если необходимо разбавление, определение натрия оксида, кальция оксида и калия оксида, при их наличии, проводят в соответствии с процедурами, описанными выше. Испытуемые растворы должны содержать 5% (об/об) спектрохимического буферного раствора. Значения

концентраций менее 1,0 мкг/мл должны быть выражены с точностью до 0,01, значения больше или равные 1,0 мкг/мл - с точностью до 0,1.

При расчетах необходимо учитывать добавление спектрохимического буферного раствора и дополнительные разведения.

ВЫЧИСЛЕНИЯ

Рассчитывают среднее значение концентрации отдельных оксидов, найденных в каждом из испытанных образцов, в мкг/мл экстракционного раствора и вычисляют сумму отдельных оксидов, выраженную в микрограммах натрия оксида на миллилитр экстракционного раствора, используя следующие массовые коэффициенты пересчета:

- 1 мкг калия оксида соответствует 0,658 мкг натрия оксида;
- 1 мкг кальция оксида соответствует 1,105 мкг натрия оксида.

Пределы содержания. Для каждой испытуемой упаковки предельные значения поверхностной гидролитической устойчивости представлены в таблице 2.4.2.2.-7.

Таблица 2.4.2.2.-7. - Предельные значения поверхностной гидролитической устойчивости методом пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии

Объем наполнения (мл)	Предельные значения концентрации оксидов, выраженные в виде натрия оксида (мкг/мл)
	Тип стекла упаковки типы I и II
До 0,5	7,50
От 0,5 до 1	5,00
От 1 до 2	4,50
От 2 до 3	4,10
От 3 до 5	3,20
От 5 до 10	2,50
От 10 до 20	2,00
От 20 до 50	1,50
От 50 до 100	1,20
От 100 до 200	1,00
От 200 до 500	0,75
Более 500	0,50

204020003-2022

2.4.2.3. Полимерные упаковки и укупорочные средства для фармацевтического применения

Полимерная упаковка для фармацевтического применения представляет собой изделие из полимерного материала, которое содержит или может содержать активную фармацевтическую субстанцию или лекарственный препарат и находится или может находиться с ними в непосредственном соприкосновении. Укупорочное средство является частью упаковки.

Полимерные упаковки и укупорочные средства для фармацевтического применения производят из материалов, которые могут содержать определенные добавки. Полимерные упаковки не должны содержать никаких веществ, миграция которых в лекарственный препарат может существенным образом повлиять на безопасность, эффективность лекарственного препарата или его стабильность.

Наиболее часто используемыми полимерами являются полиэтилен (содержащий или не содержащий добавок), полипропилен, поливинилхлорид, полиэтилентерефталат и полиэтиленвинилацетат.

Природа и количество добавок определяются типом полимера, технологией производства упаковки из полимера и предполагаемым применением. Добавки представляют собой антиоксиданты, стабилизаторы, пластификаторы, смазки, красители и модификаторы ударной прочности. Антистатики и антиадгезивы, облегчающие изъятие из формы, могут быть использованы только в составе полимеров для изготовления упаковок, предназначенных для лекарственных препаратов для приема внутрь или наружного применения, для которых разрешено их использование. Допустимые добавки указываются в спецификациях на каждый материал, описанный в Фармакопее Союза. Другие добавки можно применять при условии, что они в каждом конкретном случае разрешены уполномоченным органом.

При выборе соответствующей полимерной упаковки для оценки потенциальной опасности необходимо знать полный состав полимерного материала при его производстве, включая все материалы, использующиеся в процессе формования упаковки.

В обоснованных случаях может понадобиться детальная информация для оценки влияния полимерной упаковки в случае длительного применения лекарственного препарата пациентами или уязвимыми группами пациентов.

Полимерная упаковка, выбранная для любого конкретного лекарственного средства, должна соответствовать следующим требованиям:

- компоненты лекарственного средства, находящиеся в соприкосновении с полимерным материалом, не должны в значительной мере адсорбироваться его поверхностью и существенно мигрировать внутрь полимера или сквозь него;

- полимерный материал не должен выделять в содержимое упаковки никаких веществ в таком количестве, которое оказывало бы воздействие на эффективность или стабильность лекарственного средства или могло быть потенциально опасным с точки зрения токсичности.

Используя материал или материалы, выбранные в соответствии с этими критериями, изготавливают достаточное количество типовых образцов упаковок, используя четко определенную процедуру, и подвергают их практическим испытаниям в условиях, которые воспроизводят условия их предполагаемого использования, включая при необходимости стерилизацию. Для того, чтобы подтвердить совместимость упаковки и его содержимого и убедиться в отсутствии изменений, отрицательно влияющих на качество лекарственного средства, проводят различные испытания, такие как контроль отсутствия изменений физических характеристик, оценка каких-либо потерь или прироста содержимого упаковки из-за проницаемости упаковки, определение изменения pH, оценка изменений, вызванных влиянием света, химические испытания и при необходимости биологические испытания.

Метод производства должен гарантировать возможность его воспроизводства при

последующем производстве в больших объемах, а условия производства подбираются таким образом, чтобы воспрепятствовать возможности загрязнения другими полимерными материалами или их ингредиентами. Изготовитель должен гарантировать, что упаковки промышленного производства по всем показателям идентичны типовым образцам.

Для достоверности результатов испытаний типовых образцов важно, чтобы:

- не было изменений в составе материала, указанного для типовых образцов;
- не было изменений в производственном процессе, указанном для типовых образцов, особенно температуры в процессе переработки материала или в ходе последующих процедур, таких как стерилизация;
- не использовался материал из отходов или брака.

Повторное использование излишков материала, природа и состав которого хорошо известны, может быть разрешена после соответствующей валидации.

При условии удовлетворительных испытаний на совместимость для каждой комбинации упаковки и его содержимого, материалы, описанные в Фармакопее Союза, считаются пригодными для предполагаемого использования.

204020004-2022

2.4.2.4. Полимерная упаковка для водных растворов для инфузий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на полимерную упаковку, предназначенную для лекарственных форм для парентерального применения, а именно, для водных растворов для инфузий.

Полимерные упаковки для водных растворов парентерального применения изготавливают из одного или нескольких полимеров, которые при необходимости содержат добавки. Упаковки, описанные в данной общей фармакопейной статье, не обязательно пригодны к использованию для эмульсий. В качестве материалов для упаковок чаще используют полиэтилен, полипропилен и поливинилхлорид. Требования, приведенные в данной общей фармакопейной статье, следует рассматривать совместно с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.4.2.3](#). Полимерные упаковки и укупорочные средства для фармацевтического применения.

Упаковки представляют собой пакеты или флаконы, имеющие один или несколько портов для введения лекарственных средств, а также устройства контроля первого вскрытия, что обеспечивает герметичность и надежность соединения с инфузионной системой. Они могут иметь приспособление, которое позволяет делать инъекцию во время использования. Упаковка обычно снабжена устойчивым к растяжению элементом, обеспечивающим возможность подвешивания в процессе использования. Упаковка должна выдерживать условия стерилизации. Конструкция упаковки и выбранный метод стерилизации должны быть такими, чтобы обеспечивать возможность стерилизации всех элементов упаковки, которые находятся в контакте с раствором для инфузий. Упаковка после укупоривания должна быть непроницаемой для микроорганизмов, и после наполнения должна быть устойчива к повреждению, обусловленному непредвиденным замораживанием, возможным при транспортировании готового лекарственного средства. Упаковка должна быть достаточно прозрачной для того, чтобы обеспечить возможность визуального исследования содержимого в любой момент, если нет других указаний.

Пустые упаковки не должны иметь дефектов, которые могли бы привести к утечке. Заполненная и закрытая упаковка не должна проявлять признаков утечки.

Для надлежащего хранения некоторых лекарственных средств упаковку следует упаковать в дополнительную упаковку. В таком случае первичную оценку сохранности проводят, используя упаковку в дополнительной упаковке.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Раствор S используют в течение 4 ч после приготовления.

Упаковку наполняют водой Р до номинального объема и закрывают его, по возможности используя обычные укупорочные средства; можно закрыть упаковку чистой алюминиевой фольгой. Нагревают упаковку в автоклаве так, чтобы в течение от 20 мин до 30 мин температура достигла (121 +/- 2) °С, и выдерживают при этой температуре в течение 30 мин. Если нагревание при температуре 121 °С приводит к повреждению упаковки, нагревание ведут при температуре 100 °С в течение 2 ч.

Контрольный раствор. Готовят нагреванием воды Р в колбе из боросиликатного стекла, закрытой чистой алюминиевой фольгой при температуре и в течение такого же времени, что и раствор S.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора (2.1.2.2, метод II). Раствор S должен быть бесцветным.

Кислотность или щелочность. К объему раствора S, соответствующему 4% номинального объема упаковки, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора Р. Раствор должен оставаться бесцветным. Окраска раствора должна измениться до розовой при добавлении 0,4 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида. Добавляют 0,8 мл 0,01 М хлороводородной кислоты и 0,1 мл метилового красного раствора Р. Окраска раствора должна измениться до оранжево-красной или красной.

Поглощение/Оптическая плотность (2.1.2.24). Измеряют оптическую плотность раствора S в области от 230 нм до 360 нм, используя в качестве компенсационного раствора контрольный раствор (см. раствор S).

Оптическая плотность не должна превышать 0,20.

Восстанавливающие вещества. К 20,0 мл раствора S добавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20,0 мл 0,002 М раствора калия перманганата. Кипятят в течение 3 мин и сразу охлаждают. К полученному раствору добавляют 1 г калия йодида Р и сразу титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствор крахмала Р. Параллельно проводят контрольный опыт, используя 20,0 мл контрольного раствора. Разница между объемами титранта не должна превышать 1,5 мл.

Прозрачность. Упаковку, использованную до этого для приготовления раствора S, наполняют исходной опалесценцирующей суспензией (2.1.2.1), разбавленной в соотношении 1:200 для упаковок, изготовленных из полиэтилена или полипропилена, и 1:400 для других упаковок, в количестве, которое равно номинальному объему упаковки. При просматривании через упаковку и в сравнении с упаковкой, заполненной водой Р, должна быть заметна опалесценция суспензии.

МАРКИРОВКА

Как правило, маркировка лекарственных средств регулируется нормативными правовыми актами Союза.

На маркировке серии пустых упаковок должно быть указано:

- наименование и адрес производителя;
- номер партии;
- дата производства;
- наименование полимерного материала, из которого она изготовлена.

204020005-2022

2.4.2.5. Резиновые укупорочные средства для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов в виде водных растворов, порошков и лиофилизатов для парентерального применения

Резиновые укупорочные средства для упаковки, предназначенной для лекарственных препаратов в виде водных растворов, порошков и лиофилизатов для парентерального применения изготавливают из эластомеров, полученных вулканизацией (поперечной сшивкой) макромолекулярных органических веществ с использованием соответствующих добавок. Эластомеры представляют собой полимерные вещества природного происхождения или полученные путем химического синтеза. Выбор основных компонентов и различных добавок (например, вулканизаторов, катализаторов, стабилизаторов, пигментов) зависит от требуемых свойств готового изделия. К резиновым укупорочным средствам относятся все типы резиновых пробок, включая пробки для флаконов, уплотнительные кольца и поршни для картриджей, а также резиновые колпачки для наконечников, защитные колпачки для игл и плунжерные пробки для шприцев.

Требования данной общей фармакопейной статьи распространяются на укупорочные средства, изготовленные из резины одного вида, на укупорочные пробки с покрытием, на двухслойные и смазанные пробки. Укупорочные пробки с покрытием изготавливают в основном из резины, на всей поверхности которой или на части поверхности которой имеется слой другой полимерной резины. Двухслойные пробки состоят из двух различных видов резины. Один вид обладает высоким уровнем химической чистоты и предназначен для контакта с лекарственным препаратом, другой обладает более высокой эластичностью и предназначен для улучшения уплотнения и устойчивости к разрушению резины. Смазанные резиновые пробки - это пробки, обработанные силиконовым маслом (2.4.1.6) или другими смазочными материалами, например, химически или механически связанными с пробками.

Если средство укупорки смазано, то оно подпадает под требования данной общей фармакопейной статьи. Требования данной общей фармакопейной статьи не распространяются на укупорочные средства, изготовленные из силиконового эластомера, которые должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи (2.4.1.7) Силиконовые эластомеры для укупорочных средств и трубок.

Резиновые укупорочные средства классифицируют по двум типам:

- укупорочные средства типа I - пробки, удовлетворяющие самым строгим требованиям и являющиеся предпочтительными для использования;
- укупорочные средства типа II - пробки, имеющие механические свойства, пригодные для использования в специальных целях (например, для многократного прокалывания), но не удовлетворяющие настолько строгим требованиям, как пробки типа I, вследствие их химического состава.

К укупорочным средствам, применяемым для упаковки конкретного лекарственного препарата, предъявляются следующие требования:

- компоненты лекарственного препарата, находящиеся в контакте с пробкой, не должны адсорбироваться на поверхности пробки и мигрировать внутрь нее или сквозь пробку в количествах, отрицательно влияющих на качество лекарственного препарата;

- пробки не должны выделять в лекарственный препарат какие-либо вещества в таких количествах, чтобы воздействовать на стабильность лекарственного препарата или быть потенциально опасными в отношении токсичности;

- пробки должны быть совместимыми с лекарственным препаратом, для которого они используются, в течение всего надлежащего периода его хранения и применения.

Производитель лекарственного препарата должен получить от поставщика укупорочных средств гарантии того, что состав пробок не изменялся и идентичен составу пробок, использовавшихся в ходе испытаний на совместимость. Если поставщик информирует производителя лекарственного средства об изменениях в составе, то в зависимости от характера изменений следует провести испытания на совместимость в полном объеме или частично.

Пробки перед использованием моют и при необходимости стерилизуют.

СВОЙСТВА

Резиновые укупорочные средства эластичны; они полупрозрачны или непрозрачны и не имеют характерной окраски, которая зависит от применяемых добавок. Они практически не растворимы в тетрагидрофуране, однако, при этом может наблюдаться значительное обратимое набухание. Пробки однородны и практически не имеют неровностей и посторонних включений (например, волокон, механических частиц, отходов резины).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Идентификация типа резины, использованной для изготовления укупорочных средств, выходит за рамки данной общей фармакопейной статьи. Приведенные ниже идентификационные испытания предназначены для отличия укупорочных средств, произведенных из резины, от укупорочных средств, произведенных из силиконового эластомера и пластиковых материалов, но не дифференцируют различные типы резины. Могут быть выполнены другие идентификационные испытания с целью выявления изменений в сериях по сравнению с пробками, которые использовались для проведения испытаний на совместимость. Для этого может быть использован один или несколько из следующих аналитических испытаний: определение относительной плотности, определение сульфатной золы, определение содержания серы; такие методы как тонкослойная хроматография извлечения, ультрафиолетовая абсорбционная спектрофотометрия извлечения, инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия продуктов пиролиза или инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия с получением спектра нарушенного полного внутреннего отражения.

А. Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (2.1.2.23). Получают спектр нарушенного полного внутреннего отражения.

При необходимости образец укупорочного средства разрезают вдоль соответствующей оси, изучают поверхность среза. Для покрытых, двухслойных и смазанных укупорочных средств испытание выполняют для каждой отдельной части укупорочного средства. Не следует выполнять испытание для силиконового масла, используемого в качестве смазки. Идентификация силиконового масла может выполняться до его использования.

Сравнение: с типовым образцом.

Б. Если прямое измерение спектра нарушенного полного внутреннего отражения на поверхности не представляется возможным (в основном, резиновые пробки, заполненные сажой),

соответствующее количество резины нагревают в термостойкой пробирке над открытым пламенем до высушивания образца и продолжают нагревание до конденсации паров продуктов пиролиза возле верхнего края пробирки. Спектр нарушенного полного внутреннего отражения полученного пиролизата сравнивают со спектром нарушенного полного внутреннего отражения пиролизата типового образца.

Общая зола (2.1.4.16).

При отсутствии предварительной стерилизации паром образца укупорочного средства его сушку при (100 - 105) °С можно не проводить. Определяют процентное содержание общей золы в исследуемом образце и сравнивают с процентным содержанием общей золы в типовом образце (A0). В таблице приведены диапазоны содержания общей золы в исследуемом образце в зависимости от содержания общей золы в типовом образце. Если такие данные отсутствуют, то должны находиться в диапазоне, определенном в качестве целевого показателя для конкретного типа резины.

Таблица 2.4.2.5-1. - Диапазоны содержания общей золы в исследуемом образце в зависимости от содержания общей золы в типовом образце

Содержание общей золы в типовом образце A0 (%)	Пределы содержания общей золы в исследуемом образце (%)
A0 ≤ 5,0	от (A0 - 0,75) до (A0 + 0,75)
5,0 < A0 ≤ 10	от (A0 - 1,0) до (A0 + 1,0)
A0 > 10	от (A0 - 2,0) до (A0 + 2,0)

Дополнительно кроме тиглей из платины и кремния оксида, указанных в общей фармакопейной статье 2.1.4.16 Общая зола, могут быть использованы фарфоровые тигли. Сжигание образцов можно проводить в микроволновой печи вместо муфельной печи.

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. Неразрезанные пробки в количестве, соответствующем площади поверхности приблизительно 100 см², помещают в колбу с широким горлом (стекло типа I, 2.4.2.2), добавляют 200 мл воды P и взвешивают. Закрывают отверстие колбы лабораторным стаканом из боросиликатного стекла. Нагревают в автоклаве таким образом, чтобы в течение (20 - 30) мин была достигнута температура (121 +/- 2) °С, и выдерживают при данной температуре около 30 мин. Датчик температуры для программного управления автоклавом погружают в воду в емкость, аналогичную используемой для образца. Охлаждают до комнатной температуры в течение 30 мин и доводят до исходной массы водой P. Раствор немедленно взбалтывают и сразу отделяют его от пробок декантацией. Раствор S взбалтывают перед началом каждого испытания.

При использовании плотно закрытой колбы (стекло типа I, 2.4.2.2) с инертной пробкой вместо колбы с широким горлом, закрытой химическим стаканом из боросиликатного стекла, отпадает необходимость доведения до исходной массы водой P.

Контрольный раствор. Готовят аналогично раствору S, используя 200 мл воды P.

Прозрачность раствора (2.1.2.1). Опалесценция раствора S не должна превышать опалесценцию суспензии сравнения II для пробок типа I и суспензии сравнения III для пробок типа II.

В случае нефелометрического определения предел для пробок типа I составляет 6 NTU, для

пробок типа II - 18 NTU.

Цветность раствора (2.1.2.2, [метод II](#)). Окраска раствора S не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения GY5.

Кислотность или щелочность. К 20 мл раствора S прибавляют 0,1 мл бромтимолового синего раствора P1. Окраска раствора должна измениться до синей или желтой при добавлении не более 0,3 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида или 0,8 мл 0,01 М хлороводородной кислоты, соответственно. Раствор, имеющий после добавления индикатора, зеленую окраску, является нейтральным и не требует титрования. Параллельно титруют 20,0 мл контрольного раствора (см. раствор S).

Поглощение/Оптическая плотность ([2.1.2.24](#)). Испытание проводят в течение 5 ч после приготовления раствора.

Раствор S фильтруют через мембранный фильтр с размером пор около 0,45 мкм, отбрасывая первые несколько миллилитров фильтрата. Измеряют оптическую плотность ([2.1.2.24](#)) фильтрата в области длин волн от 220 нм до 360 нм, используя в качестве раствора сравнения - контрольный раствор (см. раствор S). Оптическая плотность не должна превышать 0,2 для пробок типа I и 4,0 для пробок типа II. При необходимости разбавляют фильтрат перед измерением оптической плотности и корректируют результат с учетом разбавления.

Восстанавливающие вещества. Испытание проводят в течение 4 ч после приготовления раствора S. К 20,0 мл раствора S добавляют 1 мл серной кислоты разбавленной Р и 20,0 мл 0,002 М калия перманганата раствора. Кипятят в течение 3 мин и охлаждают. Добавляют 1 г калия йодида Р и немедленно титруют 0,01 М натрия тиосульфата раствором, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора крахмала Р. Проводят контрольный опыт, используя 20,0 мл контрольного раствора. Разница между объемами титранта не должна превышать 3,0 мл (для пробок типа I) и 7,0 мл (для пробок типа II).

Аммония соли (2.1.4.1, [метод А](#)). Не более 2 ppm 5 мл раствора S доводят водой Р до объема 14 мл.

Цинк. Не более 5 мкг в 1 мл раствора S. Определение проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (2.1.2.22, [метод I](#)).

Испытуемый раствор. Используют раствор S. В случае выхода результатов за пределы диапазона калибровки, 10,0 мл раствора S доводят 0,1 М хлороводородной кислотой до соответствующего объема.

Растворы сравнения. Готовят разбавлением стандартного раствора цинка ионов (10 ppm Zn^{2+}) Р 0,1 М хлороводородной кислотой.

Условия определения:

- источник: цинковая лампа с полым катодом;
- длина волны: 213,9 нм;
- атомизатор: воздушно-ацетиленовое пламя.

Тяжелые металлы. ([2.1.4.8](#)). Не более 2 ppm.

Раствор S должен соответствовать требованиям испытания А. Раствор сравнения готовят, используя стандартный раствор свинца ионов (2 ppm Pb^{2+}) Р.

Сухой остаток. 50,0 мл раствора S выпаривают досуха на водяной бане и сушат при

температуре от 100 °С до 105 °С до достижения постоянства массы. Масса остатка не должна превышать 2,0 мг для пробок типа I и 4,0 мг для пробок типа II.

Летучие сульфиды. Укупорочные средства общей площадью поверхности (20 +/- 2) см², при необходимости разрезанные на части, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 50 мл раствора 20 г/л лимонной кислоты Р. Над отверстием колбы помещают кусочек свинцово-ацетатной бумаги Р и выдерживают бумагу в этом положении, поместив сверху перевернутый бюкс для взвешивания. Нагревают в автоклаве при температуре (121 +/- 2) °С в течение 30 мин. Любое темное пятно на бумаге не должно быть интенсивнее пятна раствора сравнения, полученного таким же образом из смеси 50 мл 20 г/л раствора лимонной кислоты Р и 5,0 мл свежеприготовленного раствора 0,0308 г/л натрия сульфида Р в воде Р.

Испытания на проницаемость, фрагментацию и самогерметизацию (самозакупорку) выполняются на целых пробках.

Для испытаний на проницаемость, фрагментацию и самогерметизацию (самозакупорку) используют нестерилизованные пробки, обработанные в соответствии с указаниями приготовления раствора S, высушенные. Для выполнения приведенных ниже трех испытаний прокалывают пробки иглой перпендикулярно поверхности пробок без вращения, используя для каждой пробки новую смазанную гиподермальную иглу с длинным срезом (угол среза (12 +/- 2)°) и наружным диаметром 0,8 мм.

Проницаемость. Для пробок, которые предусматривается прокалывать гиподермальной иглой, выполняют следующее испытание. 10 соответствующих флаконов наполняют до номинального объема водой Р, закрывают испытуемыми пробками. Необходимая для прокалывания сила, определенная с точностью до +/-0,25 Н, не должна превышать 10 Н для каждой пробки.

Фрагментация. Для пробок, которые предусматривается прокалывать гиподермальной иглой, выполняют следующее испытание. Если пробки предназначены для водных растворов лекарственных препаратов, в 12 чистых флаконах добавляют объем воды Р, который на 4 мл меньше номинального объема, закрывают флаконы испытуемыми пробками, закрепляют с помощью колпачков и выдерживают в течение 16 ч. Если пробки предназначены для сухих лекарственных препаратов, закрывают испытуемыми пробками 12 чистых флаконов. К чистому шприцу присоединяют иглу, вводят во флакон 1 мл воды Р и удаляют 1 мл воздуха. Для каждой пробки проводят эту операцию еще 4 раза, прокалывая каждый раз в другом месте. Для каждой пробки используют новую иглу и проверяют, не затупилась ли игла в ходе испытания. Жидкость, которая находится во флаконе, пропускают через фильтр с размером пор около 0,5 мкм. Подсчитывают количество фрагментов резины, видимых невооруженным глазом. Общее количество фрагментов не должно превышать 5. Этот предел основывается на условии, что невооруженным глазом видны фрагменты размером, равным или большим 50 мкм; в сомнительных случаях фрагменты просматривают под микроскопом для проверки их природы и размера.

Самогерметизация (самозакупорка). Для пробок, предназначенных для использования в многодозовых упаковках, проводят следующее испытание. 10 подходящих флаконов заполняют до номинального объема водой Р, закрывают испытуемыми пробками и закрепляют колпачками. Каждую пробку прокалывают по десять раз и каждый раз в другом месте. Погружают флаконы вертикально в раствор 1 г/л метиленового синего Р и снижают внешнее давление до 27 кПа в течение 10 мин, затем восстанавливают давление до атмосферного и оставляют флаконы в растворе в течение 30 мин; флаконы промывают снаружи. Ни один флакон не должен содержать никаких следов окрашенного раствора.

2.5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (введен [решением](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии)

2.5.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

205010001-2022

2.5.1.1. Лекарственные формы

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к производству, изготовлению, показателям и методам оценки качества лекарственных форм лекарственных препаратов.

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Определение ключевых терминов, используемых в настоящей общей фармакопейной статье, указаны в [разделе 1](#). Общие сведения.

Основа представляет собой вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ, являющееся носителем действующего вещества/веществ, обеспечивающее требуемый объем/массу и необходимые физические характеристики лекарственного препарата в конкретной лекарственной форме.

Дисперсионная среда - непрерывная фаза, в объеме которой распределена другая (твердая, жидкая или газообразная) дисперсная фаза. Дисперсная фаза также может быть представлена ионами или молекулами различных соединений.

Стабильность - способность лекарственного средства сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определенных границах на протяжении срока годности.

Способ применения (путь введения) - способ или путь доставки лекарственного средства в организм человека или животного.

Дозировка лекарственного препарата - количественно выраженное содержание действующих веществ в единице дозирования, объема или массы в соответствии с лекарственной формой, а для некоторых видов лекарственных форм - количество высвобождаемого из лекарственной формы действующего вещества за единицу времени.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Все лекарственные формы могут быть иерархически классифицированы по следующими основным признакам, указанным в таблице: агрегатному состоянию, типу дисперсной системы, способу введения и применения, типу высвобождения (таблица 2.5.1.1.-1).

Таблица 2.5.1.1.-1. - Классификация лекарственных форм

Уровень	Классификационный признак			
1	Лекарственные формы по агрегатному состоянию			
	твердые	жидкие	мягкие	газообразные
2	Лекарственные формы по типу дисперсной системы			
	гомогенные	гетерогенные	комбинированные	

3	Лекарственные формы по способу/пути введения и применения				
	для приема внутри	для наружного применения	для местного применения	для парентеральн ого применения	для ингаляционного применения
4	Лекарственные формы по типу высвобождения				
	с обычным высвобождением			с модифицированным высвобождением	

К твердым лекарственным формам относят таблетки, капсулы, порошки, гранулы, драже, пастилки, лиофилизаты, имплантаты, карандаши, тампоны, сборы, пленки, сухие экстракты и др.

К жидким лекарственным формам относят растворы, капли, сиропы, суспензии, эмульсии, жидкие экстракты, настойки, эликсиры, шампуни, настои, отвары и др.

К мягким лекарственным формам относят мази, кремы, гели, линименты, пасты, густые экстракты и др.

К газообразным лекарственным формам относят газы медицинские, аэрозоли и др.

По типу дисперсной системы лекарственные формы могут быть гомогенными, гетерогенными и комбинированными.

Гомогенная дисперсная система - тип дисперсной системы, в которой отсутствует поверхность раздела фаз между дисперсной фазой и дисперсионной средой (истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений, мази-сплавы и др.).

Гетерогенная дисперсная система - тип дисперсной системы, в которой имеется поверхность раздела фаз между дисперсной фазой и дисперсионной средой (суспензии, эмульсии и др.).

Комбинированная дисперсная система - тип дисперсной системы, состоящей как из гомогенных, так и гетерогенных дисперсных систем.

Лекарственные формы по способу применения и пути введения классифицируют на такие основные группы как: для приема внутрь, для наружного применения, для местного применения, для парентерального применения, для ингаляционного применения, кроме того, могут быть выделены лекарственные формы для трансдермального применения. Каждая из указанных групп, при необходимости, может иметь подгруппы.

Лекарственные формы могут быть предназначены для оказания местного и (или) системного действия на организм человека или животного.

По типу высвобождения лекарственные формы могут иметь обычное и модифицированное высвобождение.

Лекарственная форма с обычным (стандартным) высвобождением - лекарственная форма с высвобождением действующего вещества/веществ, целенаправленно не модифицированным путем разработки особого состава и (или) технологии производства. В случае твердой лекарственной формы профиль растворения активного вещества зависит, главным образом, от его характерных свойств.

Лекарственная форма с модифицированным высвобождением - лекарственная форма, у которой скорость и (или) место высвобождения действующего вещества/веществ отличается от лекарственной формы с обычным (стандартным) высвобождением при одинаковом пути

введения. Данная модификация высвобождения достигается путем разработки особого состава и (или) технологии производства.

Модифицированное (нестандартное) высвобождение может быть замедленным непрерывным (продолжительным), прерывистым (пульсирующим), отсроченным и ускоренным. Модифицированное высвобождение достигается путем разработки особого состава и (или) технологии производства.

Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением - лекарственная форма с модифицированным высвобождением, характеризующаяся более медленным высвобождением действующего вещества (веществ) по сравнению с лекарственной формой с обычным (стандартным) высвобождением при одинаковом пути введения.

Лекарственная форма с отсроченным (отложенным) высвобождением - лекарственная форма с модифицированным высвобождением, как правило, для приема внутрь, у которой высвобождение действующего вещества (веществ) наступает в указанное время или в указанном месте желудочно-кишечного тракта.

Лекарственная форма с пульсирующим высвобождением - лекарственная форма с модифицированным высвобождением, характеризующаяся последовательным прерывистым высвобождением действующего вещества (веществ).

По готовности к применению выделяют группу лекарственных форм, требующих перед применением дополнительного преобразования путем растворения или диспергирования в соответствующем растворителе, с целью приготовления восстановленных или разведенных лекарственных форм, предназначенных для непосредственного применения (введения).

Лекарственные формы могут быть дозированными или недозированными. Дозированными называют лекарственные формы, содержащие одну дозу или часть дозы действующего вещества (веществ) в каждой единице лекарственной формы.

Лекарственные формы могут быть выпущены в однодозовой упаковке, содержащей одну дозу или часть дозы действующего вещества/веществ, или в многодозовой упаковке, содержащей несколько доз действующего вещества/веществ.

Лекарственный препарат в различных лекарственных формах может включать одно, два и более действующих веществ (фармацевтических субстанций) и может не содержать вспомогательных веществ или, как правило, содержать одно или более вспомогательных веществ или основу, представляющую собой носитель для действующего вещества (веществ) (например, в мягких лекарственных формах), состоящую из одного или более вспомогательных веществ.

Различают лекарственные формы лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества растительного происхождения: настойки, экстракты, эликсиры, настои, отвары, сборы, гранулы резано-прессованные, которые в ряде случаев могут быть позиционированы и использованы как растительные фармацевтические субстанции (экстракты в капсулах, таблетках и т.д.).

Классификационные признаки должны быть учтены при составлении наименования лекарственной формы лекарственного препарата для медицинского или ветеринарного применения.

Под "наименованием лекарственной формы" понимают слово или словосочетание, выражающее единичное понятие о лекарственной форме и отличающее ее от других лекарственных форм.

Основным элементом наименования лекарственной формы является общий термин,

обозначающий самостоятельную, относительно однородную группу лекарственных форм. Наименование основного элемента лекарственной формы лекарственного препарата для медицинского или ветеринарного применения должно соответствовать определению, указанному в соответствующих общих фармакопейных статьях (например, 2.5.1.34. Таблетки, 2.5.1.10. Капсулы, 2.5.1.21. Пластыри трансдермальные и др.).

Дополнительным элементом наименования лекарственной формы является слово или словосочетание, которое отражает такие классификационные признаки, как способ применения (путь введения), тип модифицированного высвобождения, в установленных случаях - признак готовности к применению, технологические признаки (например, "таблетки, покрытые оболочкой", "порошок шипучий" и др.), признак разделения на дозы, признак возрастной группы (например, "для детей"), природу растворителя в растворах (например, "спиртовой", "масляный"), характер вкуса и (или) аромата (например, "со вкусом лимона", "с ароматом ментола") и др.

Возможные способы/пути введения или применения конкретной лекарственной формы, как правило, указаны в общей фармакопейной статье на данную лекарственную форму.

Если в наименовании таких лекарственных форм как таблетки, капсулы, гранулы, драже, сиропы, настойки, не указан способ применения, то следует считать, что лекарственные формы предназначены "для приема внутрь".

Под наружным применением понимается нанесение лекарственного препарата на неповрежденную и (или) поврежденную кожу, в том числе на раневые и (или) ожоговые поверхности, и (или) волосы, и (или) ногти.

Под местным применением понимается нанесение лекарственного препарата на слизистые оболочки, в том числе глазное, назальное, ректальное, вагинальное применение, нанесение на десны, на слизистую оболочку полости рта и др., а также введение в наружный слуховой проход.

Термин "для местного применения" используют, если лекарственная форма предназначена для трех и более способов применения (путей введения), относящихся к местному применению; если менее, чем для трех - указывают конкретный способ применения (путь введения).

Если лекарственная форма для местного применения в полости рта предназначена для трех и более способов применения (например, для нанесения на слизистую оболочку полости рта, для нанесения на зубы, для нанесения на десны и др.), используют термин "стоматологический"; если способ применения один или два, то указывают конкретный способ применения.

Под парентеральным применением понимают введение лекарственного препарата в организм человека или животного с нарушением целостности кожных покровов и (или) слизистых оболочек путем инъекций, инфузий или имплантации.

Термин "для инъекций" используют, если лекарственный препарат в этой лекарственной форме предназначен для трех и более инъекционных путей введения (например, для внутривенного, внутримышечного, подкожного введения и др.).

Термин "для инфузий" используют, если лекарственный препарат в этой лекарственной форме предназначен, как правило, для медленного, часто капельного введения в больших объемах с помощью инфузионных систем. Данный термин без уточнения пути введения означает "инфузию для внутривенного введения".

Отнесение лекарственной формы к той или иной классификационной подгруппе определяет подходы к оценке ее качества.

В зависимости от назначения, способа применения и пути введения, а также режима дозирования, технологических и других классификационных признаков лекарственной формы, в

перечень испытаний для оценки ее качества, включаются испытания, отражающие, при необходимости, особенности данной лекарственной формы.

В зависимости от способа применения и пути введения лекарственного препарата отдельные лекарственные формы могут быть также объединены в группы и могут быть представлены одновременно в различных группах, например, таблетки могут быть для приема внутрь, для парентерального применения, для вагинального применения и т.д. В ряде случаев, лекарственные формы, объединенные в одну группу по способу применения и пути введения могут иметь общий дополнительный показатель их качества, который отражает специфику применения лекарственных препаратов в виде лекарственной формы той или иной группы.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Производство лекарственных препаратов в различных лекарственных формах должно осуществляться в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики (GMP), утвержденными уполномоченным органом. Правила GMP распространяются на все виды лекарственных средств и устанавливают общие требования к организации их производства и контроля качества, а также дополнительные требования к организации производства отдельных видов лекарственных препаратов в различных лекарственных формах.

Изготовление лекарственных препаратов в различных лекарственных формах должно осуществляться в соответствии с Правилами, утвержденными уполномоченным органом.

Вспомогательные вещества, вводимые в состав лекарственных препаратов для обеспечения соответствующих свойств лекарственной формы, должны быть разрешены для медицинского применения.

При разработке составов лекарственных препаратов с антимикробными консервантами в любых лекарственных формах, необходимость использования и эффективность консервантов должны быть подтверждены. Методика определения и критерии эффективности консервантов, входящих в состав лекарственного препарата, должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

ИСПЫТАНИЯ

Для оценки качества лекарственных препаратов в различных лекарственных формах как правило, включают испытания по показателям качества, характеризующим конкретную лекарственную форму в зависимости от способа применения и пути введения, а также по показателям качества, характеризующим действующее вещество/вещества и, при необходимости, вспомогательное вещество/вещества, входящее в состав данного лекарственного препарата.

Испытания, характеризующие качество лекарственной формы лекарственного препарата, указаны в общих фармакопейных статьях на конкретную лекарственную форму, например: [2.5.1.2](#). Аэрозоли, [2.5.1.25](#). Растворы, [2.5.1.34](#). Таблетки и др., или группу лекарственных форм, например, [2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы, [2.5.1.32](#). Суппозитории и палочки.

205010002-2022

2.5.1.2. Аэрозоли

Аэрозоли - лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию действующих веществ, находящуюся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабженной клапанно-распылительной системой, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения.

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы. Двухфазные аэрозоли состоят из раствора активной фармацевтической субстанции в сжиженном пропелленте с добавлением растворителей, обеспечивающих растворимость активных фармацевтических субстанций. Трехфазные аэрозоли состоят из суспензии или эмульсии активных фармацевтических субстанций и пропеллента.

В зависимости от пути введения и способа применения различают аэрозоли для наружного применения, для местного применения, для ингаляций, трансдермальные. Аэрозоли для местного применения могут быть для применения в полости рта, назальные, ушные. К аэрозольям для применения в полости рта относят аэрозоли для нанесения на слизистую оболочку полости рта, подъязычные.

Аэрозоли могут быть дозированными и недозированными.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Вспомогательные вещества, входящие в состав аэрозолей, должны быть разрешены к медицинскому применению, должны обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы, быть совместимы с другими компонентами лекарственной формы и материалом упаковки. Вспомогательные вещества в составе аэрозолей для ингаляций не должны неблагоприятно влиять на функцию слизистой оболочки респираторного тракта.

В качестве вспомогательных веществ, применяемых при производстве аэрозолей, используют растворители, поверхностно-активные вещества, пленкообразователи, корригенты вкуса и запаха, антимикробные консерванты, антиоксиданты; а также пропелленты, например, сжиженные газы, галогенированные углеводороды или смеси пропеллентов.

Аэрозоли помещают в упаковку, которая должна быть прочной и устойчивой по отношению к внутреннему давлению. Упаковка аэрозолей может быть изготовлена из металла, стекла, полимерных материалов или комбинации указанных материалов, которые не должны взаимодействовать с содержимым упаковки. Стекланные емкости аэрозолей должны быть защищены покрытием из полимерного материала.

Упаковка недозированных аэрозолей должна быть снабжена средством доставки лекарственного препарата - распылительным или клапанно-распылительным устройством непрерывного действия; упаковка дозированных аэрозолей - дозирующим распылительным или дозирующим клапанно-распылительным устройством. Распылительное устройство должно регулировать высвобождение содержимого упаковки во время использования: скорость и полноту высвобождения, размер частиц дисперсии, однородность дозирования. Клапанно-распылительное устройство аэрозолей должно обеспечивать герметичность упаковки в нерабочем состоянии. Материалы, используемые в производстве распылительных и дозирующих устройств (полимеры, эластомеры, металл), должны быть инертны по отношению к содержимому упаковки.

При получении лекарственных препаратов в лекарственной форме Аэрозоли должны быть приняты меры, исключающие возможность микробной контаминации, в установленных случаях, при получении стерильных Аэрозолей должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Аэрозоли должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Лекарственные препараты, выпускаемые в лекарственной форме Аэрозоль для ингаляций,

должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Описание. При высвобождении из упаковки аэрозоли образуют жидкость, представляющую собой раствор, суспензию, эмульсию. Аэрозоли характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства жидкости в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Для аэрозолей, представляющих собой эмульсии и суспензии, может наблюдаться расслаивание, но они должны легко реэмульгироваться и ресуспендироваться при встряхивании для обеспечения равномерного распределения активной фармацевтической субстанции в дисперсионной среде.

Давление в упаковке. Испытание проводят на стадиях фармацевтической разработки и технологического процесса производства для аэрозолей, в которых пропеллентами являются сжатые газы, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.20](#). Определение давления в герметичной упаковке.

Герметичность упаковки (скорость утечки). Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.19](#). Определение герметичности упаковки.

Испытание клапанного устройства. Испытание проводят, если применимо, на стадии технологического процесса производства.

Выход содержимого упаковки. Испытание проводят для недозированных аэрозолей в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.18](#). Определение выхода содержимого упаковки для недозированных аэрозолей, пен и спреев.

Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз. Испытание проводят для дозированных аэрозолей, представляющих собой растворы.

Испытание лекарственных препаратов в виде аэрозолей для ингаляций проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения (испытание Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз).

Контроль показателя должен проводиться как для доз, высвобождаемых из одной упаковки, так и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования лекарственного препарата.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отбор доз для испытания из 10 упаковок аэрозолей проводят следующим образом: из трех упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из четырех упаковок - в середине, из трех упаковок - в конце использования лекарственного препарата.

Методика определения однородности массы доставляемых (высвобождаемых) доз для одной упаковки. Высвобождают одну дозу и отбрасывают ее. Спустя не менее 5 с встряхивают упаковку в течение 5 с, снова высвобождают и отбрасывают одну дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если иначе не указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Взвешивают упаковку. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу, снова взвешивают упаковку. По разности вычисляют массу высвободившейся дозы.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определяют среднюю массу дозы (m_{cp}) и отклонения индивидуальных значений масс от средней массы дозы.

Лекарственный препарат считают выдержавшим испытание, если не более 1 из 10 индивидуальных значений масс отклоняется от средней массы на величину, превышающую 25%, при этом не более чем на 35%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с 20 другими дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

Определение средней массы одной дозы.

Способ 1. Среднюю массу дозы (m_{cp}) рассчитывают, используя данные, полученные в ходе проведения испытания на Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз.

Способ 2. При указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству среднюю массу одной дозы определяют по отдельной методике.

С помощью распылителя производят пять нажатий и высвобождают первые пять доз аэрозоля, упаковку с распылителем взвешивают с точностью до 0,01 г (m_1). Затем производят точное количество нажатий (n), указанное в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству (от 10 до 20) с интервалом не менее 5 с и взвешивают упаковку с распылителем с точностью до 0,01 г (m_2).

Среднюю массу одной дозы в граммах (m_{cp}) вычисляют по формуле:

$$m_{cp} = \frac{m_1 - m_2}{n}.$$

Испытания проводят при температуре (20 +/- 2) °С.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, средняя масса одной дозы должна быть в пределах от 85% до 115% от заявленной массы дозы.

Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз. (Однородность дозирования). Испытание проводят для дозированных аэрозолей, представляющих собой эмульсии или суспензии.

Испытание лекарственных препаратов в виде аэрозолей для ингаляций проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения (испытание Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз).

Контроль показателя должен проводиться как для доз, высвобождаемых из одной упаковки, так и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования препарата.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отбор доз для испытания из 10 упаковок аэрозолей проводят следующим образом: из трех упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из четырех упаковок - в середине, из трех упаковок - в конце использования лекарственного препарата.

Методика определения однородности доставляемых (высвобождаемых) доз (однородности дозирования) для одной упаковки. Испытание проводят с использованием аппарата или установки, способных к количественному удерживанию дозы, выпущенной из распылительного устройства. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу. Спустя не менее 5 с снова встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если иначе не указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Через 5 с выпускают одну дозу в приемник

аппарата. Содержимое приемника собирают путем последовательных промываний и определяют содержание действующего вещества в объединенных промывных водах.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определяют среднюю доставляемую дозу (среднее значение содержания действующего вещества в одной доставляемой дозе лекарственного препарата) и отклонения индивидуальных значений от средней доставляемой дозы. Допустимые отклонения средней доставляемой (высвобождаемой) дозы должны быть от 85% до 115% от заявленного значения, указанного на этикетке.

Лекарственный препарат выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75% до 125% от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65% до 135%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с 20 другими дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

Для аэрозолей, содержащих несколько действующих веществ, испытание на однородность доставляемых (высвобождаемых) доз должно быть выполнено для каждого вещества.

Количество высвобождений из упаковки (количество доз в упаковке). Испытание проводят для дозированных аэрозолей в многодозовой упаковке одним из указанных методов.

Метод 1. Выпускают содержимое одной упаковки, высвобождая дозы с интервалом не менее 5 с. Регистрируют количество высвобожденных доз.

Допускается проводить испытание одновременно с определением показателя Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз/Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз (Однородность дозирования).

Метод 2. Упаковку взвешивают вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (m_3). Нажимая на распылитель, из упаковки выпускают все содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (m_4).

Среднее количество доз (n_{cp}) в одной упаковке вычисляют по формуле:

$$n_{cp} = \frac{m_3 - m_4}{m_{cp}},$$

где: m_{cp} - средняя масса одной дозы, рассчитанная при определении показателя Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз, в граммах.

Полученное в результате испытания количество доз должно быть не менее указанного на этикетке.

Размер частиц. Испытание проводят для аэрозолей, представляющих собой суспензию действующих веществ, не предназначенных для ингаляций. Методика определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Респирабельная фракция. (Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц). Испытание проводят для аэрозолей, предназначенных для ингаляций в соответствии с требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или)

нормативном документе по качеству в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение рН. Значение рН указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Вода. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству в тех случаях, когда содержание воды может влиять на характеристики (биодоступность действующего вещества/веществ, стабильность и т.д.) лекарственного препарата.

Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом; общей фармакопейной [статьей 2.1.5.13](#). Вода: микроопределение и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

МАРКИРОВКА

Для аэрозолей должны быть предусмотрены предупредительные надписи: "Хранить вдали от источника огня, отопительной системы и прямых солнечных лучей", "Не вскрывать", "Предохранять от падений и ударов" и, при необходимости, другие надписи.

205010003-2022

2.5.1.3. Газы медицинские

Газы медицинские - лекарственная форма, представляющая собой любое вещество или смесь веществ, газообразных при нормальном атмосферном давлении и комнатной температуре.

В зависимости от созданных температурных условий и давления различают газы медицинские криогенные, сжатые и сжиженные.

Газ медицинский криогенный - газ медицинский, сжижающийся при давлении 101,3 кПа и температуре ниже минус 150 °С.

Газ медицинский сжатый - газ медицинский, сохраняющий газообразное состояние при наполнении под давлением при температуре минус 50 °С.

Газ медицинский сжиженный - газ медицинский, находящийся в двухфазном состоянии (газ над жидкостью) при наполнении под давлением при температуре минус 50 °С.

Как лекарственная форма, газы медицинские могут быть предназначены для оказания местного и (или) системного действия на организм человека и по способу применения могут быть для наружного, местного или ингаляционного применения.

Газы медицинские рассматривают так же как лекарственные средства, при этом газы медицинские сжиженные представляют собой активные фармацевтические субстанции, которые используют для получения лекарственных препаратов в виде газов медицинских сжатых, выпускаемых в виде лекарственных форм Газы медицинские.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Газы медицинские, рассматриваемые как активные фармацевтические субстанции или вспомогательные вещества, могут быть произведены химическим синтезом или получены из природных источников с последующей их очисткой, при необходимости.

Производство газов медицинских должно быть организовано в промышленных условиях в соответствии с правилами надлежащей производственной практики газов медицинских, требованиями действующих нормативных правовых актов к данному виду опасного производства.

Исходные материалы, вспомогательные вещества, используемые в процессе производства газов медицинских, включая воздух, природные газы, воду и др., а также упаковка газов медицинских (баллоны, цистерны, резервуары и другие криогенные емкости) должны соответствовать установленным требованиям к их качеству, включая требования к микробиологической чистоте.

Вода, используемая для испытаний баллонов гидростатическим давлением, должна быть, как минимум, питьевого качества. Необходимо проводить микробиологический контроль воды, используемой для охлаждения во время сжатия воздуха, если она имеет контакт с газом медицинским.

При технологическом процессе производства газов медицинских, сжатых в баллонах, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, проводят испытания по показателям Давление газа в упаковке, Герметичность упаковки. Методика определения показателей Давление газа в упаковке, Герметичность упаковки, а также требования должны быть указаны в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Газы медицинские, полученные промышленным способом, могут быть использованы непосредственно в том виде, в котором они выпущены, а также могут быть использованы для последующего изготовления газозооной смеси в условиях медицинского стационара или могут быть расфасованы (например, в кислородные подушки) в условиях аптечной или медицинской организации.

ИСПЫТАНИЯ

Газы медицинские должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы, а также испытания, характерные для газов медицинских, рассматриваемых как лекарственное средство (включая, подлинность, количественное определение, чистоту).

Отбор проб газов медицинских для испытаний проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.7.1](#). Отбор проб и процедурой (методикой) отбора проб, указанной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Описание. Газы медицинские характеризуют, отмечая физико-химические (агрегатное состояние, отношение к воспламенению, горению и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. При необходимости, приводят методику определения указанных свойств газов медицинских.

Объем содержимого упаковки. Испытание проводят для газов медицинских сжатых в баллонах расчетным методом на основании измерения давления газа медицинского в упаковке с учетом температуры в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Примечание. Испытания на наличие примесей и их содержание в газах медицинских проводят в соответствии со следующими общими фармакопейными статьями: [2.1.4.26](#). Углерода диоксид в газах медицинских, [2.1.4.27](#). Углерода монооксид в газах медицинских, [2.1.4.28](#). Азота (I) оксид в газах медицинских, [2.1.4.29](#). Азота монооксид и азота диоксид в газах медицинских, [2.1.4.30](#). Кислород в газах медицинских, [2.1.4.31](#). Вода в газах медицинских и требованиями, указанными в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству на конкретный газ медицинский.

УПАКОВКА

Первичная упаковка газов медицинских сжиженных, как правило, представляет собой цистерны, резервуары и другие емкости.

Газы медицинские сжатые помещают, как правило, в баллоны газовые стальные различной емкости. Баллоны для газов медицинских должны быть опломбированы для контроля первого вскрытия; для защиты от загрязнения на баллоны рекомендуется устанавливать защитные колпачки.

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями действующих нормативных правовых актов по маркировке опасных веществ.

Баллоны для газов медицинских должны быть окрашены в соответствующий цвет и иметь наименование (надпись) установленного цвета в соответствии с требованиями нормативных правовых актов.

ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ

В соответствии с требованиями, установленными нормативными правовыми актами для данного вида продукции.

205010004-2022

2.5.1.4. Гранулы

Гранулы - твердая лекарственная форма в виде агрегатов частиц порошка любой формы, содержащая одно или несколько действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на гранулы резано-прессованные.

Гранулы резано-прессованные должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.5](#). Гранулы резано-прессованные.

Гранулы предназначены для приема внутрь, рассасывания или для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь.

Гранулы должны быть однородны по окраске, если нет других указаний в фармакопейных статьях или нормативном документе по качеству.

Гранулы могут выпускаться в однодозовых или многодозовых упаковках.

В зависимости от наличия оболочки различают гранулы без оболочки (гранулы) и гранулы, покрытые оболочкой. По характеру высвобождения действующего вещества различают гранулы с обычным высвобождением и гранулы с модифицированным высвобождением.

Гранулы, покрытые оболочкой - гранулы, покрытые одним или несколькими слоями различных вспомогательных веществ, предназначенные для приема внутрь.

Гранулы с модифицированным высвобождением действующего вещества - гранулы, в состав оболочки и (или) содержимого которых входят специальные вспомогательные вещества для изменения скорости, и (или) времени, и (или) места высвобождения действующего вещества,

предназначенные для приема внутрь.

Использование термина "модифицированное высвобождение" в наименовании лекарственной формы возможно в тех случаях, когда не применимы термины "кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением", "с пролонгированным высвобождением" или "кишечнорастворимые".

Среди гранул с модифицированным высвобождением различают гранулы с пролонгированным и отсроченным (отложенным) высвобождением.

Гранулы кишечнорастворимые - гранулы для приема внутрь, с отсроченным высвобождением, покрытые специальной оболочкой, или содержащие специальные вещества, или полученные с использованием специальной технологии, которые обеспечивают устойчивость в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычное высвобождение действующих веществ в кишечном соке.

Гранулы для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь - гранулы, предназначенные для приготовления растворов или суспензий для приема внутрь, которые получают путем их растворения или диспергирования в соответствующем растворителе.

Гранулы шипучие - гранулы, в состав которых введены органические кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, реагирующие в присутствии воды с выделением углерода диоксида. Гранулы шипучие предназначены для растворения или диспергирования в воде перед приемом внутрь. В состав гранул шипучих могут быть введены корригенты вкуса, стабилизаторы, консерванты, красители.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Гранулы, покрытые оболочкой, получают последовательным нанесением слоев пленкообразующего покрытия на частицы носителя любым подходящим способом.

ИСПЫТАНИЯ

Гранулы должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Гранулы характеризуют, отмечая внешний вид (форму, наличие оболочки и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Размер гранул. Размер гранул должен быть в пределах от 0,2 мм до 3 мм. Количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.10.8](#). Оценка распределения частиц по размеру методом аналитического просеивания. Гранулы в однодозовой упаковке подлежат контролю в рамках технологического процесса производства.

Потеря в массе при высушивании. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании. Требования указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Распадаемость. Для проведения испытания используют 18 образцов, каждый из которых представляет собой навеску 0,5 г, если не указано иначе в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. В каждую из трубок помещают по одному образцу и, если предписано, диск.

Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул (испытание А) с использованием сетки с отверстиями размером 0,42 мм (40 меш). При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству в качестве жидкой среды используют воду Р.

Опускают корзинку в сосуд с жидкостью и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние гранул. Все образцы должны распасться. Образец считается распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки, находящихся на сетке или прилипших к нижней поверхности диска, если использовались диски, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки. Наличие такого остатка должно быть указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны распасться.

Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, гранулы должны распадаться в течение 15 мин, гранулы, покрытые оболочкой, должны распадаться в течение 30 мин.

Для гранул кишечнорастворимых, если не указано иначе в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, испытание проводят со следующими изменениями в два этапа. В качестве жидкой среды на первом этапе используют 0,1 М хлороводородную кислоту. Время устойчивости гранул в кислой среде может зависеть от их состава, но не должно быть менее 1 ч и превышать 3 ч. Гранулы не должны распадаться и обнаруживать признаки растрескивания и размягчения. На втором этапе кислоту заменяют фосфатным буферным раствором с рН 6,8 Р. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, то в буферном растворе гранулы должны распадаться в течение 1 ч.

Для гранул шипучих испытание проводят по следующей методике. В стакан, содержащий 200 мл воды Р при температуре от 15 °С до 25 °С, помещают одну дозу гранул; наблюдается интенсивное выделение пузырьков газа. Гранулы считаются распавшимися, если после прекращения выделения газа они или растворились, или диспергировались в воде. Испытание повторяют еще на 5 дозах. Гранулы выдерживают испытание, если каждая из 6 доз растворяется в течение не более 5 мин.

Растворение. Гранулы, за исключением гранул шипучих и гранул для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь в виде растворов должны выдерживать испытание на соответствие требованиям общей фармакопейной [статьи 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Если не указано иначе в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, гранулы для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь в виде суспензии должны выдерживать испытание на соответствие требованиям общей фармакопейной [статьи 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Если предусмотрено определение растворения, испытание на распадаемость не является обязательным.

Однородность дозированных единиц. Гранулы в однодозовой упаковке должны выдерживать испытание в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Однородность массы доз. Гранулы, выпускаемые в многодозовой упаковке, должны выдерживать испытание в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.12](#). Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки.

2.5.1.5. Гранулы резано-прессованные

Гранулы резано-прессованные - лекарственная форма, представляющая собой кусочки цилиндрической, округлой или неправильной формы, полученные из прессованного лекарственного растительного сырья и предназначенные для получения водных извлечений.

Для производства гранул резано-прессованных следует использовать только те виды лекарственного растительного сырья, в которых в процессе гранулирования не снижается количественное содержание биологически активных веществ.

Гранулы резано-прессованные выпускаются в однодозовой упаковке.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Для производства гранул резано-прессованных используется измельченное лекарственное растительное сырье (степень измельчения устанавливается для каждого вида лекарственного растительного сырья индивидуально), которое подвергается в течение 3 - 4 мин увлажнению насыщенным паром (давление насыщенного пара 3,5 - 5,5 Па) при постоянном перемешивании (для равномерного распределения влаги), после чего увлажненное сырье поступает в прессовочную машину, откуда после продавливания увлажненной массы через сито с отверстиями размером 5 - 7 мм выходит в виде спрессованных цилиндров длиной 10 - 30 мм, которые затем поступают в сушилку, охлаждаются за счет обдува воздухом, и далее подаются на вальцовую машину, где измельчаются до гранул.

ИСПЫТАНИЯ

Гранулы резано-прессованные должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Гранулы резано-прессованные характеризуют, отмечая внешний вид (форму и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Размер гранул. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной статьей. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, устанавливают следующие требования: гранул резано-прессованных, не проходящих сквозь сито с требуемым размером отверстий 2 мм, должно быть не более 5%; частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,18 мм (180 мкм) - не более 5%.

Распадаемость. Испытание проводят по следующей методике: 10 - 12 гранул резано-прессованных помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, нагретой до кипения и кипятят при периодическом взбалтывании содержимого колбы. Гранулы резано-прессованные считаются распавшимися, если они полностью распались или превратились в рыхлую массу. Время распадаемости отсчитывают с момента прибавления кипящей воды. За результат принимают среднее значение трех испытаний. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, гранулы резано-прессованные должны распадаться в течение не более 5 мин.

Общая зола. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.4.16](#). Общая зола и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Зола, нерастворимая в хлороводородной кислоте. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.8.1](#). Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Тяжелые металлы и мышьяк. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.4.21](#). Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.

Радионуклиды. Проводят испытание по определению содержания радионуклидов в растительной фармацевтической субстанции.

Пестициды. Проводят испытание по определению остаточного содержания пестицидов в растительной фармацевтической субстанции.

Потеря в массе при высушивании. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Масса содержимого упаковки. Проводят испытание по определению массы содержимого упаковки в соответствии с требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010006-2022

2.5.1.6. Губки лекарственные

Губки лекарственные - стерильная лекарственная форма, представляющая собой пористый абсорбирующий материал, пропитанный активной фармацевтической субстанцией (субстанциями) или являющийся ею, с добавлением или без добавления вспомогательных веществ, предназначенная для наружного или местного применения.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Производство губок лекарственных включает, как правило, процесс приготовления раствора соединения, образующего основу губки лекарственной, и введения в него активной фармацевтической субстанции (субстанций) и вспомогательных веществ с последующей сублимационной сушкой полученной композиции и приданием ей необходимой формы и размеров.

В качестве основы для производства губок лекарственных обычно используют природные соединения (желатин, коллаген, соли альгиновой кислоты и др.), представляющие собой, после специальной обработки, пористый абсорбирующий материал.

Как правило, в лекарственной форме Губки лекарственные выпускают гемостатические, антисептические, дерматопротекторные, стимулирующие репарацию тканей и другие лекарственные препараты.

Губки лекарственные производят с использованием материалов и методов, исключающих возможность микробной контаминации и роста микроорганизмов и обеспечивающих их стерильность и соответствие требованиям общей фармакопейной [статьи 2.1.6.1](#). Стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Губки лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для

данной лекарственной формы.

Описание. Губки лекарственные, как правило, представляют собой пластины или листы определенной формы и размера. Губки лекарственные характеризуют, отмечая структуру материала, ее форму, цвет (например: листы белого цвета пористой структуры или сухая пористая масса желтого цвета в форме пластин), запах (при наличии), характер поверхности губки лекарственной (например, рельефная, гладкая и другие) в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

pH водного извлечения. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, значение pH водного извлечения губки лекарственной должно быть в диапазоне от 4,5 до 7,5.

Абсорбирующая способность. Испытание проводят для губок лекарственных в лекарственных препаратах, предназначенных для поглощения экссудатов и других выделений из раневых поверхностей. Методику испытания и требования приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание проводят в соответствии с общими фармакопейными статьями: [2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании или [2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом или общей фармакопейной [статьей 2.1.5.13](#). Вода: микроопределение и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Показатели качества Потеря в массе при высушивании и Вода могут быть альтернативными, кроме случая, когда определение показателя качества Потеря в массе при высушивании необходимо для контроля содержания Остаточных органических растворителей.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству для губок лекарственных в однодозовой упаковке.

Определение гемостатической активности. Испытание проводят для губок лекарственных в гемостатических лекарственных препаратах. Методику испытания и требования приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Примечание. При количественном определении лекарственного препарата в виде губки лекарственной содержание действующего вещества выражают в мг/г или мг/см² губки лекарственной.

205010007-2022

2.5.1.7. Драже

Драже - твердая дозированная лекарственная форма для приема внутрь, получаемая путем послойного нанесения действующих веществ в смеси со вспомогательными веществами на гранулы, полученные из индифферентных вспомогательных веществ.

Масса драже, как правило, колеблется в пределах от 0,1 г до 0,5 г, в отдельных случаях - до 1,0 г.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Производство драже осуществляется в дражировочных котлах с использованием технологии, заключающейся в многократном послойном нанесении активной фармацевтической субстанции (субстанций) в смеси со вспомогательными веществами на ядро, представляющее собой гранулу, полученную из подходящих индифферентных вспомогательных веществ.

В качестве вспомогательных веществ при производстве драже используют разбавители, разрыхлители, связующие вещества, способствующие скольжению, корригенты вкуса и запаха, красители, лаки и др.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Драже должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Драже должны соответствовать общим требованиям фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Драже характеризуют, отмечая внешний вид (форму, характер поверхности и другие), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Драже должны иметь правильную шарообразную форму. В отдельных случаях наружный слой драже может быть окрашенным. Если не указано другое в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, поверхность драже должна быть ровной и гладкой, однородной по окраске.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, Драже выдерживают испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы более чем на $\pm 15\%$, при этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы более чем на $\pm 30\%$ или на величину в два раза превышающую установленную норму.

Испытание не применяют, если предусмотрено испытание по показателю Однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

Распадаемость. Испытание проводят в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул, в качестве жидкой среды используют воду Р при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Драже должны распадаться в течение 30 мин, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Если в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству предусмотрено испытание по показателю Растворение, то допускается не проводить испытание по показателю Распадаемость.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание проводят в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству в тех

случаях, когда содержание воды может влиять на свойства действующего вещества, на стабильность лекарственного препарата в лекарственной форме Драже и т.д. Испытание проводят в соответствии с общими фармакопейными [статьями 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании или [2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом или [2.1.5.13](#). Вода: микроопределение и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, испытание проводят так же, как для лекарственной формы Таблетки. Требования приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010008-2022

2.5.1.8. Имплантаты

Имплантаты - стерильная твердая лекарственная форма, имеющая подходящие для введения в ткани тела размеры и форму, предназначенная для имплантации и высвобождающая действующее вещество (вещества) в течение длительного периода времени. Как правило, вводится подкожно, в иных случаях указывается путь введения.

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на таблетки для имплантации.

Лекарственные препараты в виде лекарственной формы таблетки для имплантации должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

По пути введения, кроме имплантатов для подкожного введения, различают также имплантаты глазные, имплантаты для внутримышечного введения, а также имплантаты для введения в различные органы.

Для имплантатов, предназначенных для подкожного введения, используют термин "имплантат".

Имплантат глазной - твердая дозированная лекарственная форма, предназначенная для введения во внутренние структуры глаза на длительный период времени для оказания определенного фармакологического действия. Разновидностью имплантата глазного является имплантат интравитреальный.

Имплантат интравитреальный - имплантат глазной, предназначенный для введения в заднюю камеру глаза.

По типу высвобождения имплантаты относят к лекарственным формам с модифицированным, как правило пролонгированным, высвобождением.

Имплантаты могут быть покрыты оболочкой.

Имплантаты могут быть произведены на основе биodeградируемых (растворимых) материалов (биodeградируемые имплантаты) и на основе небиodeградируемых материалов (небиodeградируемые имплантаты).

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Имплантаты представляют собой полимерную основу (матрикс) с равномерно

распределенным в ней действующим веществом (веществами), которое способно в течение определенного времени высвободиться из основы в месте имплантации.

Биодеградируемые имплантаты, как правило, производят из синтетических алифатических полиэфиров (полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, сополимеров гликолевой и молочной кислот); поликапролактона, полипропилена фумарата и др. Наиболее часто в качестве биодеградируемого полимера для производства имплантатов используют сополимер молочной и гликолевой кислот (полилактид-когликолид).

Биодеградируемыми называются имплантаты, разрушающиеся в результате естественных (микробиологических, биохимических) процессов, протекающих в организме. Высвобождение действующего вещества из биодеградируемого имплантата возможно в течение 6 месяцев и более. На скорость высвобождения влияют размер частиц и растворимость активной фармацевтической субстанции (субстанций), площадь поверхности имплантата, скорость образования эрозии полимера и др. Биодеградируемые имплантаты не требуют удаления из места имплантации при завершении лечения.

В состав небιοдеградируемых имплантатов могут входить поливиниловый спирт, этилвинилацетат, полибутилметилакрилат, полиэтилентерефталат, силикон и др.

Небиодеградируемые имплантаты должны быть удалены после завершения периода высвобождения действующего вещества для предотвращения их фиброзирования и инкапсулирования в местах имплантации, например, в полости глаза.

Полимерные имплантаты цилиндрической формы, как правило, получают методом экструзии расплава смеси активной фармацевтической субстанции (субстанций) и полимера. Также, имплантаты могут быть произведены путем прямого прессования активной фармацевтической субстанции (субстанций) с полимерным носителем.

Имплантаты могут быть покрыты оболочкой, обеспечивающей необходимую скорость высвобождения действующего вещества из полимерной основы.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Имплантаты должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.6.1](#). Стерильность.

Как правило, стерильность имплантатов обеспечивают финишной стерилизацией или организацией асептических условий производства.

ИСПЫТАНИЯ

Имплантаты должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы, общей фармакопейной [статьей 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения, а также выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Имплантаты характеризуют, отмечая форму, цвет в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи. Для имплантатов, покрытых оболочкой, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отмечают толщину оболочки на поперечном разрезе имплантата.

Размеры имплантата. Определяют геометрические размеры (например, диаметр, длину и др.) имплантата в миллиметрах путем измерения микрометром. Количество имплантатов для данного испытания и допустимые отклонения размеров имплантата приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.1.9.5. Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата и требованиям, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание по показателю качества 2.1.9.14. Однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

Вода или Потеря в массе при высушивании. Испытание проводят в соответствии с требованиями в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству в тех случаях, когда содержание воды может влиять на физико-химические свойства имплантата, биодоступность действующего вещества (веществ), на стабильность лекарственного препарата в лекарственной форме Имплантаты и т.д.

Определение проводят в соответствии с общими фармакопейными статьями: 2.1.5.12. Вода: определение полумикрометодом, 2.1.5.13. Вода: макроопределение или 2.1.2.31. Потеря в массе при высушивании и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Показатели качества Потеря в массе при высушивании и Вода могут быть альтернативными, кроме случая, когда определение показателя качества Потеря в массе при высушивании необходимо для контроля содержания остаточных органических растворителей.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.1.9.14. Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Видимые механические включения. Проводят испытание на видимые механические включения для биodeградируемых имплантатов (в зависимости от места их имплантации, например, для глазных имплантатов) в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010009-2022

2.5.1.9. Капли

Капли - жидкая лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию одной или нескольких активных фармацевтических субстанций в соответствующем растворителе и дозируемая каплями с помощью соответствующего приспособления (капельница, пипетка и др.).

В зависимости от пути введения и способа применения различают капли для приема внутрь, для местного применения, для применения в полости рта, глазные, назальные, ушные, для ингаляций.

Капли для приема внутрь - капли, предназначенные для приема внутрь, как правило, после разведения.

Капли для местного применения - капли, предназначенные для местного применения.

Капли глазные - стерильные капли, предназначенные для инстилляций в глаз.

Капли глазные с пролонгированным высвобождением - стерильные капли глазные, характеризующиеся высвобождением действующего вещества в течение продолжительного периода времени.

Капли назальные - капли, предназначенные для инстилляций в полость носа с целью

оказания местного или системного действия.

Капли ушные - капли, предназначенные для инстилляции в наружный слуховой проход.

В ряде случаев капли назальные и капли ушные могут быть одновременно предназначены и для офтальмологического применения: капли глазные и назальные, капли глазные и ушные, капли назальные и ушные, а также могут быть капли назальные и ушные.

К каплям для применения в полости рта относят капли для нанесения на слизистую оболочку полости рта, капли зубные, капли подъязычные.

Капли для нанесения на слизистую оболочку полости рта - капли, предназначенные для нанесения на слизистую оболочку полости рта путем инстилляции в полость рта или на определенную часть полости рта, за исключением подъязычного пространства.

Капли зубные - капли, предназначенные для нанесения на зубы или десны с целью оказания местного действия.

Капли подъязычные - капли, предназначенные для инстилляции под язык с целью оказания системного действия.

Капли для ингаляций - капли, образующие пары при добавлении в горячую воду или при помощи соответствующего устройства (например, ингалятора и др.), предназначенные для вдыхания с целью оказания местного или системного действия.

По типу дисперсной системы капли могут быть гомогенными (капли-растворы), гетерогенными (капли-суспензии, капли-эмульсии) и комбинированными.

Капли, представляющие собой растворы, могут быть водными и неводными.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В зависимости от типа дисперсной системы капли могут быть получены растворением или диспергированием активной фармацевтической субстанции (субстанций) в соответствующем растворителе (растворителях) или дисперсионной среде.

В качестве растворителя или дисперсионной среды используют воду очищенную или воду для инъекций, этанол различной концентрации (30%, 40%, 70%, 95%, 96% и др.), масла (минеральные, жирные растительные, эфирные) и др. В качестве растворителей также могут быть использованы настойки, жидкие экстракты.

В качестве вспомогательных веществ при получении капель могут быть использованы подходящие antimicrobные консерванты, буферные растворы, соразтворители, стабилизаторы, антиоксиданты, ароматизаторы, пролонгаторы, корригенты и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

При разработке состава капель необходимо учитывать физико-химические свойства активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, их совместимость, особенности пути введения капель и др. Например, к каплям глазным предъявляются требования изотоничности, изоосмолярности, изогидричности и др. вещества, входящие в состав капель ушных не должны оказывать повреждающего давления на барабанную перепонку; капли назальные, представляющие собой водные растворы, как правило, должны быть изотоничны и т.д.

Капли, представляющие собой суспензии или эмульсии, для обеспечения корректной их дозировки должны быть достаточно стабильными, легко диспергироваться при встряхивании.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Капли должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях, например, при получении капель глазных, капель глазных с пролонгированным высвобождением и других случаях, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

Капли могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных форм из гранул, порошков, таблеток или лиофилизатов, предназначенных для получения капель путем их растворения или диспергирования в соответствующем растворителе.

ИСПЫТАНИЯ

Капли должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Капли, представляющие собой водные и неводные растворы, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.25](#). Растворы.

Капли, представляющие собой суспензии, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.33](#). Суспензии.

Капли, представляющие собой эмульсии, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.39](#). Эмульсии.

Лекарственные препараты в виде лекарственных форм: капли глазные, капли глазные с пролонгированным высвобождением, а также в виде капель ушных и капель назальных, предназначенных, в том числе, и для офтальмологического применения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Лекарственные препараты в виде лекарственной формы Капли для ингаляций должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Лекарственные формы, представляющие собой порошки, таблетки, гранулы, лиофилизаты, предназначенные для приготовления капель, должны соответствовать следующим общим фармакопейным статьям: [2.5.1.24](#). Порошки, [2.5.1.34](#). Таблетки, [2.5.1.4](#). Гранулы, [2.5.1.14](#). Лيوфилизаты.

Описание. Капли могут представлять собой прозрачный раствор или жидкость, однородную после взбалтывания. Капли характеризуют, отмечая прозрачность или мутность, цвет, запах (при наличии) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Прозрачность. Испытание проводят для капель стерильных, капель для приема внутрь, капель для местного применения, представляющих собой растворы, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.1](#). Прозрачность и степень опалесценции жидкостей, для капель остальных - при соответствующем указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Цветность. Испытание проводят для капель стерильных, капель для приема внутрь, капель для местного применения, представляющих собой растворы, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.2](#). Окраска и интенсивность окраски жидкостей; для капель остальных - при соответствующем указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Доза и однородность дозы. Испытание проводят для капель, предназначенных для приема внутрь. Количество капель, соответствующее одной дозе, с помощью мерного или дозирующего устройства помещают в мерный цилиндр. Скорость капания не должна превышать 2 кап/с. Жидкость взвешивают, прибавляют еще одну дозу и вновь взвешивают; повторное прибавление с последующим взвешиванием проводят до тех пор, пока не будет взвешено 10 доз. Определяют среднюю массу дозы.

Масса ни одной дозы не должна отклоняться более чем на 10% от средней массы. Суммарная масса 10 доз не должна отличаться более чем на 15% от номинальной массы 10 доз.

При необходимости измеряют общий объем 10 доз. Объем не должен отличаться более чем на 15% от номинального объема 10 доз.

Масса (объем) содержимого упаковки. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

205010010-2022

2.5.1.10. Капсулы

Капсулы - твердая дозированная лекарственная форма, содержащая одно или несколько действующих веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку различного размера и вместимости.

По способу применения капсулы делят на капсулы вагинальные, капсулы ректальные, капсулы для приема внутрь, капсулы для рассасывания, капсулы подъязычные, капсулы с порошком для ингаляций.

По консистенции капсулы делятся на твердые и мягкие.

Твердые капсулы - капсулы с твердой оболочкой цилиндрической формы с полусферическими концами, состоящие из двух частей - корпуса и крышечки, которые входят одна в другую, не образуя зазоров. Корпус и крышечка могут иметь специальные канавки и выступы для обеспечения "замка".

В зависимости от вместимости оболочки твердые капсулы могут быть 8 размеров (таблица 2.5.1.10.-1).

Таблица 2.5.1.10.-1. - Размеры твердых капсул в зависимости от вместимости оболочки

Размер	000	00	0	1	2	3	4	5
Вместимость, мл	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Допускается использовать капсулы размера 0el (вместимость 0,78 мл), представляющие собой удлиненные капсулы размера 0. Допускается также использовать капсулы других размеров, приведенных в нормативном документе по качеству.

Мягкие капсулы - цельные капсулы различной формы: сферической, цилиндрической, яйцевидной (ректальные или вагинальные), продолговатой или цилиндрической с полусферическими концами, со швом или без шва. Мягкие капсулы имеют более толстую оболочку, чем твердые. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью до 1,5 мл.

По характеру высвобождения действующего вещества капсулы делят на капсулы с обычным высвобождением (капсулы) и капсулы с модифицированным высвобождением.

Капсулы с модифицированным высвобождением - капсулы для приема внутрь, полученные по специальной технологии, или в состав оболочки и (или) содержимого которых входят специальные вспомогательные вещества для изменения скорости, и (или) времени, и (или) места высвобождения действующего вещества.

Капсулы кишечнорастворимые - капсулы для приема внутрь с отсроченным высвобождением, полученные путем заполнения гастрорезистентными гранулами или частицами или путем использования специальной технологии, которые обеспечивают устойчивость в желудочном соке (гастрорезистентность) и обычное высвобождение действующих веществ в кишечном соке.

Примечание. "el" - сокращение от англ. "elongated" - удлиненный.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Твердые капсулы получают внесением содержимого капсулы (преимущественно в твердой форме, например, порошок или гранулы) в корпус капсулы.

Мягкие капсулы формируют, наполняют и запаивают в ходе одной технологической операции. Содержимое мягких капсул может быть жидким или пастообразным. Твердые вещества обычно растворяют или диспергируют в подходящем носителе, разрешенном к медицинскому применению.

Для получения капсульной оболочки используют желатин, другие полимерные структурообразователи и вспомогательные вещества: непрозрачные наполнители, поверхностно-активные вещества, antimicrobные консерванты, красители, корригенты вкуса, ароматизаторы и другие вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Содержимое капсул может быть твердым, жидким или пастообразным. Оно состоит из одного или нескольких действующих веществ и вспомогательных веществ, таких как растворители, разбавители, смазывающие и разрыхляющие вещества или без вспомогательных веществ. Содержимое капсул не должно разрушать оболочку. Оболочка должна разрушаться в месте действия с высвобождением действующего вещества (веществ).

ИСПЫТАНИЯ

Капсулы должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Капсулы характеризуют, отмечая внешний вид (форму, размеры), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Оболочка капсулы должна иметь гладкую поверхность и не должна содержать воздушных пузырьков или механических повреждений. На поверхность капсул может быть нанесена маркировка.

Приводят описание содержимого капсулы.

Распадаемость. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул.

Твердые и мягкие капсулы. Если не указано иначе в фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, капсулы должны распадаться в воде Р за 30 мин. В качестве жидкой среды допускается использовать 0,1 М хлороводородную кислоту или искусственный желудочный сок Р. Если капсулы всплывают на поверхности жидкости, следует использовать

диски.

Кишечнорастворимые капсулы. Испытание распадаемости кишечнорастворимых капсул проводят в 0,1 М хлороводородной кислоте в течение 2 ч, не используя диски. Кишечнорастворимые капсулы должны оставаться неповрежденными в течение времени, указанного в фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, обычно оно составляет от 2 ч до 3 ч, но не менее 1 ч.

Повреждением капсулы считается любое нарушение целостности стенки капсулы, позволяющее содержимому капсулы выйти в окружающую среду. Затем капсулы помещают в фосфатный буферный раствор с рН 6,8 Р, если не указано иначе в фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, и подвергают воздействию в течение 1 ч, используя диски. Может быть использован буферный раствор с рН 6,8 с добавлением порошка панкреатина (например, 0,35 г порошка панкреатина Р на 100 мл буферного раствора).

Если капсулы не выдержали испытание вследствие прилипания к дискам, результаты считают недействительными. Испытание повторяют на следующих 6 капсулах, без дисков.

Испытание ректальных и вагинальных капсул проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.2](#). Распадаемость суппозиторий, вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул. При отсутствии другого обоснования капсулы вагинальные, не предназначенные для пролонгированного местного действия, и ректальные капсулы, не предназначенные для модифицированного высвобождения или пролонгированного местного действия, должны распадаться в течение 30 мин.

Растворение. Если не обосновано другое, проводят испытание в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм.

Если проводят испытание по показателю Растворение, то допускается испытание по показателю Распадаемость не проводить.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата.

Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание на однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

205010011-2022

2.5.1.11. Карандаши лекарственные

Карандаши лекарственные - твердая лекарственная форма в виде карандаша цилиндрической или конической формы с закругленным концом, предназначенная для наружного применения с целью оказания местного действия и состоящая только из действующих веществ (одного или нескольких), либо представленная подходящей основой, в которой равномерно распределены действующие вещества.

Масса карандашей лекарственных, как правило, находится в пределах от 0,5 г до 10,0 г.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Карандаши лекарственные могут быть получены методами выливания, прессования,

погружения.

Активные фармацевтические субстанции, в зависимости от свойств, могут быть введены в основу в виде раствора, эмульсии или суспензии.

Выливание может быть использовано для производства карандашей лекарственных, содержащих различные основы.

Метод прессования может быть использован только для производства карандашей лекарственных из масс, обладающих достаточной пластичностью.

Метод погружения заключается в погружении в расплавленную основу активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с использованием для этих целей специальных форм.

Основа карандашей лекарственных должна обеспечить определенную форму лекарственного препарата и достаточную твердость (прочность) для сопротивления нажиму при использовании, но также должна обеспечить оптимальное высвобождение действующего вещества/веществ, легкость нанесения (намазывания) карандаша лекарственного на кожу. Поверхность карандашей лекарственных при их медицинском применении, то есть нанесении на кожу, должна постепенно стираться без повреждений и травмирования кожи.

В качестве вспомогательных веществ при производстве карандашей лекарственных используют формообразующие вещества, пластифицирующие добавки, вещества, улучшающие биодоступность действующих веществ в лекарственной форме и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Карандаши лекарственные должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Карандаши лекарственные должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Карандаши лекарственные характеризуют, отмечая внешний вид (форму, геометрические размеры в миллиметрах), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Карандаши лекарственные могут иметь вид цилиндрических палочек или сферических конусов, округло заостренных с одного конца.

Поверхность карандашей лекарственных должна быть ровной, гладкой, однородной, если другое не указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Размер частиц. Испытание проводят для карандашей лекарственных, содержащих компоненты в виде твердой дисперсной фазы (гетерогенных системах). Определение проводят методом оптической микроскопии в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.13](#) Оптическая микроскопия. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, размер частиц должен быть не более 100 мкм.

205010012-2022

2.5.1.12. Концентраты

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на экстракты-концентраты.

Экстракты-концентраты должны соответствовать общей фармакопейной [статьи 2.5.1.37](#).
Экстракты.

Концентраты - жидкая лекарственная форма, предназначенная для применения после разведения в соответствующем растворителе до требуемой концентрации.

Концентраты могут содержать одно или несколько действующих веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

Концентраты используют для получения других лекарственных форм:

- концентрат для приготовления раствора - концентрат, предназначенный для получения раствора;

- концентрат для приготовления суспензии - концентрат, предназначенный для получения суспензии, в том числе микрогетерогенной;

- концентрат для приготовления эмульсии - концентрат, предназначенный для получения эмульсии, в том числе микрогетерогенной.

По пути введения и способу применения лекарственные формы, полученные из концентратов, предназначенных для их приготовления, используют для приема внутрь, для наружного применения, для местного применения, для парентерального применения. Для описания полученной лекарственной формы (разбавленной лекарственной формы) используют термин "Концентрат для приготовления..." с указанием наименования получаемой лекарственной формы и пути ее введения (способа применения), например, "концентрат для приготовления раствора для инфузий", "концентрат для приготовления эмульсии для наружного применения" и др.

Концентраты могут быть выпущены как в виде дозированной, так и в виде недозированной лекарственной формы.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Концентраты получают растворением активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в соответствующем растворителе или смеси растворителей.

В качестве основных растворителей при получении концентратов для приготовления водных растворов используют воду очищенную или воду для инъекций. В качестве растворителей при получении концентратов для приготовления неводных растворов используют этанол, масла жирные и др.

При последующем получении лекарственных форм из концентратов, предназначенных для их приготовления, концентрат, как правило, разбавляют до требуемой концентрации тем растворителем, который был использован при получении концентрата.

Активные фармацевтические субстанции, используемые при получении концентратов, могут представлять собой гигроскопичные, выветривающиеся или содержащие значительное количество кристаллизационной воды вещества.

При получении концентратов необходимо избегать концентраций растворенного вещества/веществ близких к насыщенным, так как в условиях понижения температуры возможна

их кристаллизация.

В качестве вспомогательных веществ при получении концентратов используют стабилизаторы, солюбилизаторы, антиоксиданты, пластификаторы и другие вещества, разрешенные для медицинского применения.

Концентрированные растворы экстемпорального изготовления, как правило, изготавливают массо-объемным способом в асептических условиях с использованием свежеполученной воды очищенной, если другое не указано в действующих требованиях по изготовлению лекарственных препаратов аптечными организациями.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Концентраты должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях, например, при производстве концентратов для приготовления растворов для инфузий и др., должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Концентраты должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Разбавленные лекарственные формы, полученные с использованием концентратов, предназначенных для их приготовления, должны соответствовать требованиям общих фармакопейных статей, регламентирующих качество полученных разбавленных лекарственных форм.

Описание. Концентраты характеризуют, отмечая внешний вид (прозрачность и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Прозрачность. Испытание проводят для концентратов, предназначенных для приготовления водных растворов, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.1](#). Прозрачность и степень опалесценции жидкостей, для остальных концентратов - если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Цветность. Испытание проводят для концентратов, предназначенных для приготовления водных растворов, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.2](#). Окраска и интенсивность окраски жидкостей, для остальных концентратов - если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят для концентратов, предназначенных для приготовления водных растворов, для концентратов для приготовления эмульсии, для остальных концентратов - если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят для концентратов, предназначенных для приготовления неводных растворов, содержащих этанол в концентрации выше 40% (об/об), для концентратов для приготовления эмульсии, для остальных концентратов - если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Этанол. Испытание проводят для концентратов, предназначенных для приготовления

неводных растворов, содержащих этанол в концентрации ниже 40% (об/об) в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.8](#). Содержание этанола и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Вода. Испытание проводят для концентратов, предназначенных для приготовления неводных растворов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения. Испытание проводят для концентратов для приготовления лекарственных форм для парентерального применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.9](#). Испытание на извлекаемый объем парентеральных лекарственных препаратов.

Извлекаемый объем. Испытание проводят для концентратов для приготовления лекарственных форм для приема внутрь в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.16](#). Извлекаемый объем для жидких лекарственных форм для приема внутрь.

Объем содержимого упаковки. Испытание проводят для всех концентратов, за исключением концентратов для приготовления лекарственных форм для парентерального применения и для концентратов для приготовления лекарственных форм для приема внутрь, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

205010013-2022

2.5.1.13. Леденцы лекарственные

Леденцы лекарственные - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая способом выливания или прессования, содержащая одно или несколько действующих веществ, равномерно распределенных в соответствующей основе, и предназначенная для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Леденцы лекарственные получают методом выливания или прессования. В качестве основы для производства леденцов лекарственных методом выливания, как правило, используют смесь сахарозы и жидкой декстрозы (смесь декстрозы, олигосахаридов и полисахаридов) в соотношении 60:40 или иных соотношениях. Приготовление смеси проводят при определенной температуре (от 90 °С до 140 °С). Полученная смесь должна иметь пластичную консистенцию и содержать около 1% влаги. Затем в основу вводят активную фармацевтическую субстанцию (субстанции) и различные вспомогательные вещества (красители, ароматизаторы, корригенты вкуса, антимиicrobialные консерванты и др.). После перемешивания полученную карамельную массу охлаждают и путем выливания получают леденцы лекарственные необходимой формы и размера.

При производстве леденцов лекарственных методом прессования следует принять меры, обеспечивающие механическую прочность леденцов, что подтверждается испытаниями, указанными в общей фармакопейной [статье 2.1.9.6](#). Истираемость таблеток и общей фармакопейной [статье 2.1.9.7](#). Устойчивость таблеток к раздавливанию.

ИСПЫТАНИЯ

Леденцы лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Леденцы лекарственные характеризуют, отмечая внешний вид (форму, размеры, однородность поверхности), органолептические (цвет, запах) и другие показатели в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Леденцы лекарственные, как правило, имеют округлую форму, гладкую и однородную поверхность. Диаметр леденцов лекарственных округлой формы составляет, как правило, от 15 мм до 20 мм. Поверхность леденцов лекарственных должна быть гладкой, однородной, если не обосновано другое. Допускается неравномерность окрашивания, наличие пузырьков воздуха в карамельной массе и незначительная неровность краев.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание не применяют, если предусмотрено испытание по показателю Однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Если не указано другое в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, испытание проводят так же, как для лекарственной формы Таблетки.

205010014-2022

2.5.1.14. Лиофилизаты

Лиофилизаты - твердая лекарственная форма в виде порошка или пористой массы, полученная путем лиофилизации лекарственных средств жидкой или мягкой консистенции.

Лиофилизаты могут содержать одно или несколько действующих веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

Лиофилизаты используют для получения других лекарственных форм:

- лиофилизат для приготовления раствора и лиофилизат для приготовления спрея (лиофилизат, предназначенный для получения раствора или спрея путем его растворения в соответствующем растворителе;

- лиофилизат для приготовления суспензии и лиофилизат для приготовления эмульсии (лиофилизат, предназначенный для получения суспензии или эмульсии путем его диспергирования в соответствующем растворителе;

- лиофилизат для приготовления капель и лиофилизат для приготовления концентрата - лиофилизат, предназначенный для получения капель или концентрата путем его растворения или диспергирования в соответствующем растворителе.

По пути введения и способу применения лекарственные формы, полученные из лиофилизатов, предназначенных для их приготовления, наиболее часто используют для парентерального применения, но могут быть также использованы для приема внутрь, наружного или местного применения. Для описания полученной лекарственной формы (восстановленной лекарственной формы) используют термин "Лиофилизат для приготовления..." с указанием наименования получаемой лекарственной формы и пути ее введения (способа применения), например, "лиофилизат для приготовления раствора для инфузий", "лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения", "лиофилизат для приготовления капель глазных" и др.

Лиофилизаты, как правило, являются дозированной лекарственной формой.

Лиофилизаты могут быть использованы в качестве фармацевтических субстанций при производстве лекарственных препаратов в других лекарственных формах.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Метод лиофилизации (лиофильной сушки), применяемый для производства лиофилизатов, представляет собой процесс удаления растворителя из замороженного материала путем возгонки (сублимации) кристаллов растворителя в условиях вакуума, т.е. превращения его в пар, минуя жидкую фазу.

Процесс лиофилизации состоит из 3 основных стадий: замораживания, сублимации кристаллов растворителя (первичной сушки) и удаления остатков растворителя (вторичной сушки).

Температура замораживания определяется эвтектической зоной для лиофилизируемого лекарственного средства, то есть такой температурой, при которой достигается максимальная концентрация действующего вещества.

При замораживании растворов, содержащих воду с растворенными в ней веществами, сначала замерзает чистая вода, а вещества концентрируются в незамерзающей части до тех пор, пока раствор не достигнет эвтектической концентрации, при которой образуется однородная физическая смесь двух или более твердых кристаллических веществ, имеющих одинаковые физические свойства.

Скорость замораживания может быть различной. Для быстрого замораживания используют сжиженные газы или охлаждающие смеси, применяют в случае лекарственных средств, для которых важно сохранение клеточной структуры (плазмы крови, микроорганизмов и др.). Большинство других лекарственных средств подвергают медленному замораживанию в морозильных камерах или в воздушной среде в камерах сублимационных установок.

Удаление остатков растворителя осуществляется главным образом за счет сублимации, проводимой под вакуумом или значительно реже - в инертном газе, при этом происходит удаление остатков растворителя из замороженного объекта без образования жидкой фазы.

При производстве лиофилизатов используют вспомогательные вещества: растворители, солюбилизаторы, наполнители, антимиикробные консерванты, регуляторы pH, стабилизаторы, криопротекторы и др., которые должны обеспечить сохранение надлежащего терапевтического эффекта и фармакокинетических параметров лекарственного препарата.

Наиболее часто лиофилизацию проводят из водного раствора. Также могут быть использованы неводные растворители, что позволяет увеличить скорость сублимации, уменьшить время растворения или диспергирования лиофилизата при получении конечной лекарственной формы и улучшить ее стабильность.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Лиофилизаты должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность, а также однородность дозированных единиц или однородность массы (в ходе внутривыпускного контроля за количеством раствора перед лиофилизацией).

ИСПЫТАНИЯ

Лиофилизаты должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Восстановленные лекарственные формы, полученные с использованием лиофилизатов, предназначенных для их приготовления, должны соответствовать требованиям общих фармакопейных статей, регламентирующих качество полученных лекарственных форм.

Лиофилизаты, предназначенные для приготовления лекарственных препаратов для парентерального применения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

Лиофилизаты, предназначенные для приготовления капель глазных, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Лиофилизаты, предназначенные для приготовления лекарственных форм для ингаляций, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Описание. Лиофилизаты характеризуют, отмечая внешний вид (сухая пористая масса, в виде таблетки, цельная или раскрошенная масса и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата. Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание по показателю Однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству в тех случаях, когда содержание воды может влиять на физико-химические свойства лиофилизата, биодоступность действующего вещества/веществ, на стабильность лекарственного препарата в лекарственной форме Лиофилизат и т.д. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом или общей фармакопейной [статьей 2.1.5.13](#). Вода: микроопределение или общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Показатели Потеря в массе при высушивании и Вода могут быть альтернативными, кроме случая, когда определение показателя Потеря в массе при высушивании необходимо для контроля содержания Остаточных органических растворителей.

Время растворения. Испытание проводят для лиофилизатов, предназначенных для получения растворов путем растворения лиофилизата в соответствующем растворителе, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.21](#). Время растворения или диспергирования для получения восстановленных лекарственных форм и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

205010015-2022

2.5.1.15. Настои и отвары

Настои и отвары - жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья.

Водные извлечения могут быть однокомпонентные - полученные из одного вида лекарственного растительного сырья, и многокомпонентные - полученные из двух и более видов лекарственного растительного сырья.

По пути введения и способу медицинского применения настои и отвары используют для приема внутрь, для наружного применения, для местного применения, для ингаляций.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Лекарственное растительное сырье, используемое для получения настоев и отваров, должно соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи Лекарственное растительное сырье и требованиям соответствующих частных фармакопейных статей и (или) нормативных документов по качеству.

Для приготовления водных извлечений используют лекарственное растительное сырье: цельное, измельченное, порошок.

В случае использования цельного лекарственного растительного сырья отдельных морфологических групп для изготовления водных извлечений, его предварительно измельчают. Травы измельчают, как правило, до частиц размером не более 7 мм; листья и цветки - до частиц размером, как правило, не более 5 мм (кожистые листья, например, брусники, толокнянки - до частиц размером не более 3 мм); кору, корни, корневища - до частиц размером, как правило, не более 3 мм; плоды и семена используют преимущественно цельные, при необходимости измельчают до частиц размером не более 0,5 мм.

Оценку измельченности (размера частиц) подготовленного лекарственного растительного сырья проводят ситовым анализом в соответствии с общей фармакопейной статьей Ситовой анализ и общей фармакопейной [статьей 2.1.1.4](#). Сита, учитывая, что диаметр сит с круглыми ячейками в 1,25 раза превышает размер квадратных ячеек.

При отсутствии других указаний, из лекарственного растительного сырья, представляющего собой цветки, листья или травы изготавливают настой; из лекарственного растительного сырья, представляющего собой кору, плоды, семена, почки, побеги, подземные органы - отвар.

При получении водного извлечения лекарственное растительное сырье помещают в перфорированный инфундирный стакан, а затем в инфундирку (сосуд для настаивания), заранее нагретую на водяной бане в течение 15 мин, заливают водой комнатной температуры, взятой с учетом соответствующего коэффициента водопоглощения, закрывают крышкой и настаивают на водяной бане: настои в течение 15 мин, отвары - в течение 30 мин, при отсутствии других указаний. Затем инфундирку снимают с водяной бани, выдерживают при комнатной температуре: настои - в течение 45 мин, отвары - в течение 10 мин при отсутствии других указаний. После охлаждения водное извлечение процеживают, остаток лекарственного растительного сырья отжимают, объем полученного извлечения доводят водой до предписанного объема.

Объем воды, необходимый для приготовления требуемого количества водного извлечения, определяют суммированием требуемого объема извлечения и дополнительного количества воды, взятого с учетом коэффициента водопоглощения, приведенного в общей фармакопейной [статье 2.1.8.18](#). Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья, для компенсации адсорбции жидкости сырьем. Дополнительное количество воды рассчитывают путем умножения прописанной массы лекарственного растительного сырья на коэффициент водопоглощения.

При изготовлении водных извлечений объемом 1000 - 3000 мл время настаивания на водяной бане увеличивается на 10 мин и составляет 25 мин для настоев и 40 мин - для отваров.

Из лекарственного растительного сырья, содержащего эфирное масло, независимо от

морфологической группы сырья, получают настоек (время настаивания 15 мин, время охлаждения при комнатной температуре - 45 мин), при этом сосуд для настаивания должен быть плотно закрыт во избежание потерь летучих компонентов эфирных масел.

Рекомендуется готовить настоек из лекарственного растительного сырья, содержащего не только летучие, но и термолабильные биологически активные вещества, например, сердечные гликозиды.

Из лекарственного растительного сырья, содержащего дубильные вещества (кора дуба, корневища змеевика, корневища лапчатки, корневища и корни кровохлебки и др.), а также листьев толокнянки, листьев брусники, получают отвары, которые после снятия инфундирки (сосуда для настаивания) с водяной бани, не допуская охлаждения при комнатной температуре, немедленно процеживают, чтобы избежать осаждения дубильных веществ.

Из листьев сенны получают отвар, который процеживают после полного охлаждения водного извлечения при комнатной температуре для осаждения смол.

Как правило, соотношение лекарственного растительного сырья и полученного водного извлечения должно составлять 1:10, т.е. из 10 массовых частей лекарственного растительного сырья получают 100 объемных частей водного извлечения.

Настоек корней алтея готовят без нагревания в соотношении 1:20: корни алтея заливают водой комнатной температуры и настаивают в течение 30 мин при комнатной температуре при частом помешивании, полученный настоек процеживают, сырье не отжимают.

Для получения требуемого объема водного извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащего слизь, в частности - корней алтея, следует использовать расходный коэффициент, который показывает, во сколько раз следует увеличить массу сырья и объем воды (экстрагента), чтобы получить соответствующий объем настоя или отвара. Величины расходного коэффициента приведены в общей фармакопейной [статье 2.1.8.18](#). Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья.

Водные извлечения из травы горичвета, травы ландыша, побегов багульника, корневищ с корнями валерианы, корней истода готовят в соотношении 1:30.

В ряде случаев следует брать 1 массовую часть лекарственного растительного сырья для получения 400 объемных частей водного извлечения (1:400).

При получении водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего сильнодействующие или ядовитые биологически активные вещества (сердечные гликозиды, алкалоиды), применяют лекарственное растительное сырье с определенной биологической активностью (ЛЕД) или с определенным процентным содержанием компонентов с известной терапевтической активностью. Лекарственное растительное сырье с большей биологической активностью или большим содержанием компонентов с известной терапевтической активностью берут в меньшем количестве, чем прописано, рассчитывая его по следующей формуле:

$$m = \frac{A \cdot B}{B},$$

где: m - количество лекарственного растительного сырья, необходимое для изготовления водного извлечения в граммах;

A - прописанное количество лекарственного растительного сырья в граммах;

B - фактическое количество единиц действия в лекарственном растительном сырье или

содержание компонентов с известной терапевтической активностью в 1 г сырья в процентах;

В - стандартное содержание в единицах действия в лекарственном растительном сырье или содержание компонента с известной терапевтической активностью в 1 г сырья в процентах.

При изготовлении водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды, прибавляют лимонную, винную или хлороводородную кислоту (в пересчете на хлороводород), при этом кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве лекарственного растительного сырья.

Водные извлечения также могут быть получены путем растворения в воде стандартизованных сухих (1:1, м/м) или жидких (1:1 или 1:2, м/об) экстрактов - концентратов, взятых в соответствующих количествах по отношению к прописанному количеству лекарственного растительного сырья, то есть 1:1 или 1:2.

В водные извлечения могут быть добавлены активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества. Твердые вещества растворяют после процеживания настоев и отваров в готовом водном извлечении, при необходимости объем доводят водой до указанного в прописи. Жидкие вещества (сиропы, настойки, жидкие экстракты) прибавляют к полученному настою или отвару.

При необходимости к настоям и отварам может быть добавлены консерванты, например, сорбиновая кислота.

ОПИСАНИЕ

Характеризуют цвет, запах (при наличии) водного извлечения.

ИСПЫТАНИЯ

Оценку качества осуществляют при изготовлении настоев и отваров в аптечной организации, а также при технологическом процессе производства лекарственных растительных препаратов.

МАРКИРОВКА

На флаконах должны быть этикетки: "Хранить в прохладном месте", "Встряхнуть перед употреблением".

ХРАНЕНИЕ

При температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света месте.

СРОК ГОДНОСТИ

Срок годности водных извлечений - не более 2 сут при отсутствии других указаний, например, срок годности настоев алтея и других водных извлечений, содержащих полисахариды, - не более 1 сут, водных извлечений из чаги - не более 4 сут.

205010016-2022

2.5.1.16. Настойки

Настойки - жидкая лекарственная форма, представляющая собой обычно окрашенные спиртовые или водно-спиртовые извлечения, полученные из лекарственного растительного сырья (высушенного или свежесобранного), а также из сырья животного происхождения без удаления экстрагента.

Настойки подразделяют на простые, полученные на основе одного вида лекарственного растительного сырья, и сложные (комплексные) - на основе смеси нескольких видов лекарственного растительного сырья.

В зависимости от пути введения и способа медицинского применения различают настойки для приема внутрь, для наружного применения, для местного применения, для ингаляций.

Термин настойка используют для настоек, предназначенных для приема внутрь, как правило, после разведения.

Настойка для ингаляций - настойка, образующая пары при добавлении в горячую воду или при помощи соответствующего устройства (например, ингалятора и др.), предназначенные для вдыхания с целью оказания местного действия.

Настойка для местного применения - настойка, предназначенная для местного применения (в том числе после разведения).

Настойка для наружного применения - настойка, предназначенная для наружного применения (в том числе после разведения).

Настойки могут использоваться как лекарственные растительные препараты, а также в качестве растительных фармацевтических субстанций входят в состав других лекарственных форм, представляющих собой, например, жидкие лекарственные формы, включая капли для приема внутрь, эликсиры и др.

Лекарственное растительное сырье, используемое для получения настоек, должно отвечать требованиям соответствующих общих и частных фармакопейных статей.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Настойки получают методом мацерации, перколяции или другим валидированным методом, используя в качестве экстрагента этанол в необходимой концентрации.

Из одной массовой части лекарственного растительного сырья получают 5 объемных частей настойки. Из одной массовой части лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды и сердечные гликозиды, - 10 объемных частей настойки, если нет других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

После завершения процесса экстракции настойки отстаивают при температуре не выше 10 °С не менее 2 сут до получения прозрачной жидкости и фильтруют. В процессе хранения некоторых настоек, главным образом комплексных, допускается образование незначительного осадка балластных веществ, при условии отсутствия в нем компонентов, по которым осуществляется стандартизация.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Настойки должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

На стадии получения настойки должны выдерживать испытание на содержание метанола и 2-пропанола.

ИСПЫТАНИЯ

Настойки должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Настойки характеризуют, отмечая цвет, запах (при наличии) в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Допускается наличие опалесценции, взвеси, в ряде случаев, особенно в процессе хранения, возможно образование незначительного осадка, если это не влияет на эффективность и безопасность лекарственного средства.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Этанол. Испытание проводят одним из методов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.8](#). Содержание этанола и требованиями по содержанию этанола, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Метанол. Определение проводят на стадии производственного процесса. Допускается содержание не более 0,05% (об/об) метанола, если другое не указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Сухой остаток. 5,0 мл настойки помещают в предварительно высушенные при температуре 100 °С - 105 °С до постоянной массы фарфоровую чашку диаметром 5 см или бюкс, взвешенные с точностью до 0,0001 г, выпаривают на водяной бане досуха, сушат в сушильном шкафу в течение 2 ч при температуре 100 °С - 105 °С, охлаждают в эксикаторе (над безводным силикагелем Р, кальция хлоридом безводным Р или другим подходящим осушителем) в течение 30 мин и взвешивают. Результат выражают в массо-объемных процентах. Содержание сухого остатка должно соответствовать пределам, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Тяжелые металлы. 10 мл настойки выпаривают в фарфоровой чашке досуха на водяной бане, прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной Р, осторожно сжигают и прокаливают при температуре 600 °С. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л аммония ацетата Р, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды Р и доводят фильтрат водой Р до объема 100 мл; 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы (общая фармакопейная [статья 2.1.4.8](#) Тяжелые металлы, метод А, с использованием раствора натрия сульфида Р и стандартного раствора свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р). Допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать 10 ppm (Pb²⁺) при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

205010017-2022

2.5.1.17. Пастилки лекарственные

Пастилки лекарственные - твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой упруго-пластичную основу с равномерно распределенным в ней действующим веществом/веществами, предназначенная для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке.

Пастилки лекарственные могут быть покрыты оболочкой.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Пастилки лекарственные производят путем формовки (отливки) пластичной массы, содержащей, как правило, ароматизированную и подслащенную основу с введенной в нее активной фармацевтической субстанцией (субстанциями).

В качестве основы для пастилок лекарственных используют природные высокомолекулярные соединения или синтетические полимеры или смолы с добавлением корригентов вкуса и запаха, пищевых красителей и других вспомогательных веществ, обеспечивающих особенность способа применения пастилок лекарственных - постепенно растворяться при рассасывании в полости рта.

Вкус пастилок лекарственных обеспечивается за счет подсластителей, сахарозаменителей и других веществ этого класса.

В качестве вспомогательных веществ при производстве пастилок лекарственных используют также antimicrobные консерванты (например, сорбиновую кислоту), пластификаторы и др.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Пастилки лекарственные должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Пастилки лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Пастилки лекарственные характеризуют, отмечая внешний вид (форму и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьей и (или) нормативного документа по качеству. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, поверхность пастилки должна быть гладкой, однородной.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание по показателю качества Однородность дозирования для всех действующих веществ.

Распадаемость. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, в качестве жидкой среды при испытании используют воду.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание проводят в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству в тех случаях, когда содержание воды может влиять на физико-химические свойства основы пастилок лекарственных (сохранение упруго-пластичных свойств), свойства действующего вещества/веществ, стабильность лекарственного препарата в лекарственной форме Пастилки лекарственные и т.д.

Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании, или общей фармакопейной [статьей 2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом, или общей фармакопейной [статьей 2.1.5.13](#). Вода: микроопределение и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытания проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Если не указано другое в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству,

испытание проводят так же, как для лекарственной формы Таблетки.

205010018-2022

2.5.1.18. Пены лекарственные

Пены лекарственные - лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию действующих и вспомогательных веществ (в том числе поверхностно-активных), которые находятся под давлением пропеллента в герметичной упаковке, снабженной клапанно-распылительной системой, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии газа в жидких, реже твердых фазах.

Пены лекарственные представляют собой трехфазную дисперсную систему, содержащую действующие вещества с добавлением поверхностно-активных вспомогательных веществ, растворителей и других веществ, находящихся под давлением газа-пропеллента.

В зависимости от природы дисперсионной среды различают водные и неводные пены лекарственные (водно-спиртовые, масляные и др.).

В зависимости от свойств активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, пены лекарственные могут быть быстроразрушающимися и стабилизированными.

В зависимости от пути введения и способа применения выделяют, как правило, пены лекарственные для наружного применения и пены лекарственные для местного применения.

Пена лекарственная для наружного применения - пена лекарственная, предназначенная для наружного применения. Пены лекарственные для наружного применения после оседания могут образовывать защитную пленку.

К пенам лекарственным для местного применения относят пену лекарственную вагинальную, пену лекарственную внутриматочную, пену ректальную.

Пены лекарственные могут быть дозированными и недозированными.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Вспомогательные вещества, входящие в состав пен лекарственных, должны обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы, быть совместимы с другими компонентами лекарственной формы и материалом упаковки.

Пены лекарственные могут быть получены с использованием водных и неводных растворителей. В качестве водных растворителей используют воду очищенную или воду для инъекций; неводных растворителей - спирты, минеральные и жирные масла и др.

В состав пен лекарственных обязательно вводят раствор поверхностно-активного вещества (веществ) и газ-пропеллент, а также стабилизаторы, антимикробные консерванты и другие вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения.

Поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты) используют для обеспечения распределения газа в дисперсионной среде и стабилизации пены лекарственной.

Стабильная пена образуется, если пропеллент, как правило, вводят в состав дисперсной фазы (эмульсия типа "масло в воде").

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы пены

лекарственные должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; при производстве стерильных пен лекарственных должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Пены лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Пены лекарственные характеризуют, отмечая внешний вид (консистенцию и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства высвободившегося содержимого упаковки в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству. При описании консистенции пен лекарственных могут быть применимы следующие термины: кремообразная, мелкочаеистая, пузырящаяся и др.

pH. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Определяют pH полученного водного раствора после оседания пены или после растворения лекарственного препарата в воде. Условия проведения испытания и значение pH указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Давление в упаковке. Испытание проводят на стадии технологического процесса для пен лекарственных, в которых пропеллентами являются сжатые газы, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.20](#). Определение давления в герметичной упаковке и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Герметичность упаковки. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.19](#). Определение герметичности упаковки.

Испытание клапанного устройства. Испытание проводят, если применимо, на стадии технологического процесса производства в соответствии с методикой, указанной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Выход содержимого упаковки. Испытание проводят для недозированных пен лекарственных в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.18](#). Определение выхода содержимого упаковки для недозированных аэрозолей, пен и спреев.

Однородность массы доз. Испытание проводят для дозированных пен лекарственных, представляющих собой растворы.

Контроль показателя должен проводиться как для доз, высвобождаемых из одной упаковки, так и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования лекарственного препарата.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отбор доз для испытания из 10 упаковок пен лекарственных проводят следующим образом: из 3 упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из 4 упаковок - в середине, из 3 упаковок - в конце использования лекарственного препарата.

Высвобождают одну дозу и отбрасывают ее. Спустя не менее 5 с встряхивают упаковку в течение 5 с, снова высвобождают и отбрасывают одну дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если не указано иначе в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Взвешивают упаковку. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу, снова взвешивают упаковку. По разности вычисляют массу высвободившейся дозы.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Рассчитывают среднюю массу дозы (m_{cp}) и отклонения индивидуальных значений от средней массы дозы.

Лекарственный препарат считают выдержавшим испытание, если не более 1 из 10 индивидуальных масс отклоняется от средней массы на величину, превышающую 25%, при этом не более чем на 35%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с 20 другими дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

Количество доз в упаковке. Испытание проводят для дозированных пен лекарственных в многодозовой упаковке одним из указанных методов.

Метод 1. Выпускают содержимое одной упаковки, высвобождая дозы с интервалом не менее 5 с. Регистрируют количество высвобожденных доз.

Допускается проводить испытание одновременно с определением показателя Однородность дозирования или показателя Однородность массы доз.

Метод 2. Упаковку взвешивают вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (m_1). Нажимая на распылитель, из упаковки выпускают все содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (m_2).

Среднее количество доз (n_{cp}) в одной упаковке вычисляют по формуле:

$$n_{cp} = \frac{m_1 - m_2}{m_{cp}},$$

где: m_{cp} - средняя масса одной дозы, рассчитанная при определении показателя Однородность массы дозы в граммах.

Полученное в результате испытания количество доз должно быть не менее указанного на этикетке.

Однородность дозирования. Испытание проводят для дозированных пен лекарственных, представляющих собой эмульсии или суспензии.

Контроль показателя должен проводиться как для доз, высвобождаемых из одной упаковки, так и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования лекарственного препарата.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отбор доз для испытания из 10 упаковок пен лекарственных проводят следующим образом: из 3 упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из 4 упаковок - в середине, из 3 упаковок - в конце использования лекарственного препарата.

Испытание проводят с использованием аппарата или установки, способных к количественному удерживанию дозы, выпущенной из распылительного устройства. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу. Спустя не менее 5 с снова встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если иначе не указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Через 5 с выпускают одну дозу в приемник аппарата. Содержимое приемника собирают путем последовательных промываний и определяют содержание действующего вещества в объединенных промывных водах.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Лекарственный препарат выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75% до 125% от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65% до 135%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с 20 другими дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

Для пен лекарственных, содержащих несколько действующих веществ, испытание на однородность дозирования должно быть выполнено для каждого вещества.

Относительная плотность пены. Аэрозольный баллон выдерживают при температуре 25 °С в течение не менее 24 ч. Следят за тем, чтобы аэрозольный баллон не нагревался: устанавливают на насадку аэрозольного баллона жесткую трубку длиной от 70 мм до 100 мм с внутренним диаметром отверстия около 1 мм. Аэрозольный баллон встряхивают для получения содержимого в виде однородной фазы, выпускают и отбрасывают от 5 мл до 10 мл пены. Взвешивают плоскодонную чашу вместимостью около 60 мл и высотой около 35 мм. Помещают конец жесткой трубки, прикрепленной к насадке аэрозольного баллона, в угол чаши и нажимают насадку. Круговыми движениями равномерно заполняют чашу. После того, как пена полностью расширится, сглаживают ее уровень, удалив излишки пены предметным стеклом. Взвешивают. Определяют массу такого же объема воды Р, наполнив ту же чашу.

Относительную плотность пены (ρ) рассчитывают по формуле:

$$\rho = \frac{m}{e},$$

где: m - масса испытуемого образца пены в граммах;

e - масса такого же объема воды в граммах.

Проводят три определения. Ни одно полученное значение не должно отклоняться от среднего значения более чем на 20%.

Время пенообразования. Испытание проводят для пен лекарственных по методике, приведенной ниже. Прибор для определения времени пенообразования представлен на рисунке 2.5.1.18.-1. Прибор состоит из бюретки (1) вместимостью 50 мл, с внутренним диаметром 15 мм и ценой деления 0,1 мл, снабженной запорным краном (2) с одним отверстием диаметром 4 мм. Отметка, соответствующая 30 мл, должна находиться на расстоянии не менее 210 мм от оси запорного крана. Нижняя часть бюретки соединена при помощи полимерной трубки (3) длиной не более 50 мм и с внутренним диаметром 4 мм с аэрозольным баллоном (4), оборудованным подходящей для данного соединения насадкой нажимного типа. Аэрозольный баллон выдерживают при температуре 25 °С в течение не менее 24 ч. Следят за тем, чтобы аэрозольный баллон не нагревался, встряхивают для получения содержимого в виде однородной фазы, выпускают и отбрасывают от 5 мл до 10 мл пены. Соединяют насадку аэрозольного баллона (5) и носик бюретки. Открывают запорный кран, нажимают на насадку и выпускают одну дозу пены объемом около 30 мл, закрывают запорный кран и одновременно включают секундомер. Наблюдают за объемом пены в бюретке, каждые 10 с отмечают увеличение пены до тех пор, пока не будет достигнут максимальный объем. Проводят 3 определения.

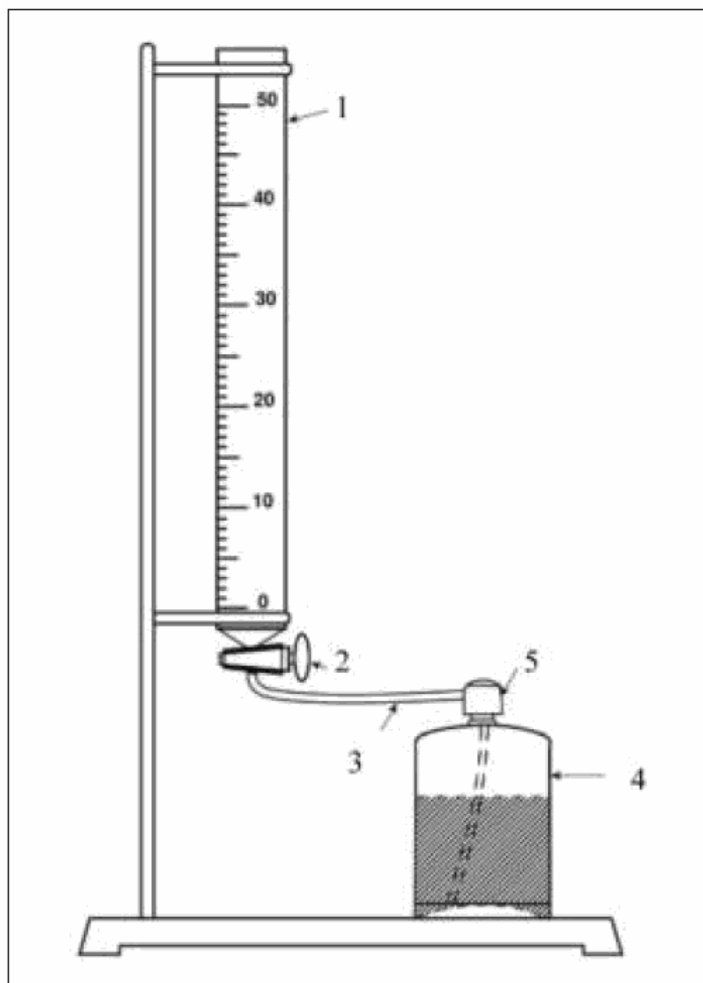


Рисунок 2.5.1.18.-1. - Прибор для определения времени пенообразования. 1 - бюретка; 2 - запорный кран; 3 - полимерная трубка; 4 - аэрозольный баллон под давлением; 5 - насадка аэрозольного баллона

Время достижения максимального объема в каждом определении не должно превышать 5 мин.

Размер частиц. Испытание проводят для пен лекарственных суспензионного и комбинированного типа. Методика определения и требования к размеру частиц дисперсной фазы должны быть указаны в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010019-2022

2.5.1.19. Пластыри лекарственные

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на пластыри трансдермальные.

Пластыри трансдермальные должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.21](#). Пластыри трансдермальные.

Пластыри лекарственные - лекарственная форма, состоящая из нанесенной на подложку основы, содержащей одно или несколько действующих веществ, обладающая способностью прилипать к коже или слизистым оболочкам, предназначенная для наружного или местного

применения.

В редких случаях пластыри лекарственные представляют собой лекарственную форму, состоящую только из пластырной массы (основы с действующим веществом/веществами) без подложки.

Для пластырей лекарственных, предназначенных для наклеивания на поврежденную или неповрежденную поверхность кожи с целью оказания местного действия, используют термин "пластырь".

Пластыри лекарственные могут быть дозированными и недозированными.

Пластырь для слизистой оболочки полости рта - пластырь лекарственный, предназначенный для наклеивания на слизистую оболочку полости рта с целью оказания системного действия в течение определенного периода времени, по истечению которого он удаляется.

Пластыри в виде липкой ленты или в виде иной формы, не содержащие действующего вещества/веществ, используемые с целью фиксации повязок, компрессов, тампонов и других целей, не относят к пластырям лекарственным, так как они не являются лекарственными средствами.

Основа пластырей лекарственных представляет собой пластичную однородную адгезивную (липкую) массу, в которой равномерно распределено действующее вещество/вещества или прокладку с действующим веществом/веществами, закрепленную на подложке с липким слоем.

В зависимости от состава основы различают пластыри лекарственные: смоляно-восковые, каучуковые, акриловые и др.

В зависимости от материала и вида подложки различают пластыри лекарственные на тканевой, нетканой или полимерной основе, а также пластыри лекарственные перфорированные или без перфорации.

Пластыри лекарственные с липкой стороны должны быть покрыты защитной пленкой.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Технология производства пластырей лекарственных и перечень используемых вспомогательных веществ зависят от вида пластырей.

Основу смоляно-восковых пластырей лекарственных составляют сплавы смол и воска, в состав которых могут входить также жиры и углеводороды.

Пластырная основа каучуковых (резиновых) пластырей лекарственных представляют собой смесь каучука со смолами, активными фармацевтическими субстанциями и вспомогательными веществами. Данный вид пластырей лекарственных длительное время сохраняет свою клейкость.

В состав пластырной массы также могут быть внесены наполнители, антиоксиданты, antimicrobные консерванты, красители, корректоры запаха и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Пластырная масса должна представлять собой однородную смесь, плотную при комнатной температуре и размягчающуюся, липкую при температуре тела.

Подложка, полученная из синтетических или природных материалов, и адгезивный (липкий) слой основы должны быть гипоаллергенны и не должны оказывать на кожу и слизистые раздражающего действия.

Защитная пленка должна препятствовать контакту липкого слоя пластырей лекарственных с окружающей средой и удаляться перед применением.

Пластыри лекарственные должны легко удаляться с кожи, не оставляя следов, не нанося повреждений и не отделяя пластырную массу от подложки.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Пластыри лекарственные должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Пластыри лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Характеризуют внешний вид, отмечая форму пластыря лекарственного, которая может быть прямоугольной, круглой, фигурной и др.; геометрические размеры, наличие перфорации; цвет, запах (при наличии), однородность пластырной массы, материал подложки, защитной пленки в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для пластырей лекарственных, предназначенных для оказания системного действия, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010020-2022

2.5.1.20. Пластины лекарственные

Пластины лекарственные - твердая лекарственная форма, представляющая собой пластину определенного размера, состоящую из основы и равномерно распределенной в ней активной фармацевтической субстанции (субстанций), предназначенную для наклеивания на раневую поверхность или слизистые оболочки и оказания действия в течение продолжительного периода времени.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Пластины лекарственные, как правило, получают путем специальной обработки водных растворов полимеров, содержащих одну или более активных фармацевтических субстанций.

Вспомогательные вещества, используемые при производстве пластин, должны обеспечивать высвобождение активной фармацевтической субстанции (действующего вещества) из основы, эластичность и прочность и другие необходимые технологические характеристики лекарственной формы.

При производстве пластин лекарственных могут использоваться пластификаторы, стабилизаторы и другие вещества при надлежащем обосновании.

Производственный процесс должен обеспечивать равномерное распределение веществ в массе пластины и надлежащее высвобождение активной фармацевтической субстанции (действующего вещества) при применении.

При производстве, упаковке, хранении и дистрибуции пластин лекарственных должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Пластины лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Контролируют форму пластины, цвет. Не должно наблюдаться посторонних включений (частичек, ворсинок и т.п.).

Размеры пластины. Определяют геометрические размеры (длину, ширину, толщину) пластины в миллиметрах.

Средняя масса. Пластины должны выдерживать испытание на соответствие требованиям.

pH. Проводят испытание водного извлечения из пластин согласно общей фармакопейной [статье 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH.

Степень набухания. Определяют степень набухания гидрогелевых пластин по методике, описанной ниже.

Фрагмент пластины массой 2,00 г помещают в стакан, прибавляют 50 мл воды Р и выдерживают в течение 48 ч, после чего набухший фрагмент извлекают, дают стечь лишней воде, не промакивая, и взвешивают.

Масса фрагмента пластины после набухания не должна превышать массу исходного образца более, чем в 3 раза.

Биодеградация пластин. Результатом испытания является полное растворение пластины.

Испытание проводят для пластин лекарственных биodeградируемых в соответствии с методикой определения и требованиями.

205010021-2022

2.5.1.21. Пластыри трансдермальные

Пластыри трансдермальные - лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой пластырь лекарственный, состоящий из нанесенных на подложку матрицы или резервуара, предназначенный для контролируемой доставки действующего вещества (веществ) в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу.

Пластыри трансдермальные могут содержать одно или несколько действующих веществ.

Пластырь трансдермальный представляет собой многослойный пластырь. Внешний покровный слой (подложка) является непроницаемым для действующего вещества и служит для придания жесткости всему пластырю, а также для защиты от внешнего воздействия. Со стороны поверхности высвобождения действующего вещества, предназначенной для аппликации на кожу, имеется защитное антиадгезионное покрытие, удаляемое непосредственно перед применением трансдермального пластыря.

Различают два основных вида пластырей трансдермальных: резервуарные и матричные (рисунок 2.5.1.21.-1). В резервуарных пластырях трансдермальных (рисунок 2.5.1.21.-1, А) действующее вещество/вещества находится в запаянном резервуаре в виде раствора, геля, суспензии или эмульсии. Внешний покровный слой резервуара представляет собой непроницаемую для содержимого резервуара полимерную пленку, а внутренний, обращенный к

коже слой - полимерную мембрану, регулирующую скорость выхода действующего вещества/веществ из резервуара на кожу через слой адгезива. Адгезив обеспечивает прочное крепление пластыря на коже.

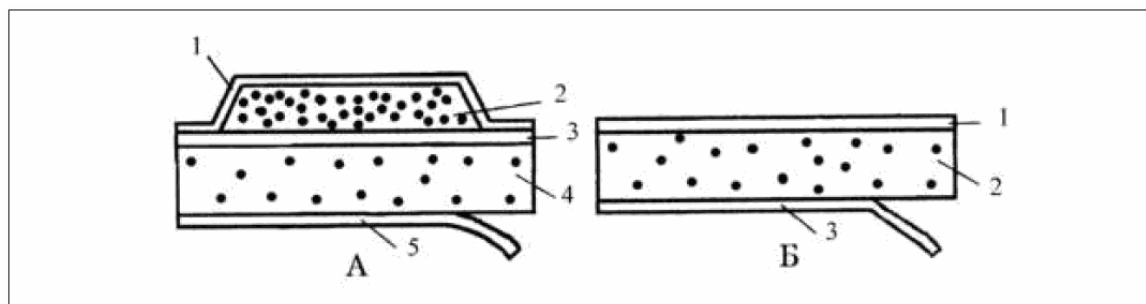


Рисунок 2.5.1.21.-1. - Схемы пластырей трансдермальных: резервуарный (А) и матричный (Б). А: 1 - внешний слой; 2 - резервуар с лекарственным веществом; 3 - мембрана; 4 - адгезив; 5 - защитное антиадгезионное покрытие. Б: 1 - внешний слой; 2 - полимерная адгезионная матрица; 3 - защитное антиадгезионное покрытие

Матричные пластыри трансдермальные устроены более просто (рисунок 2.5.1.21.-1, Б). Внешний покровный слой представляет собой непроницаемую для действующего вещества гибкую полимерную пленку, к которой прикреплена полимерная адгезионная матрица, содержащая действующие и вспомогательные вещества.

Площадь внешнего покровного слоя может быть равна площади высвобождения (подачи) действующего вещества/веществ (т.е. резервуара или полимерной адгезионной матрицы) или быть несколько больше, для нанесения по краям пластыря адгезива. Защитное покрытие также может быть несколько больше, чем сам пластырь трансдермальный, что облегчает процесс его удаления.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В качестве вспомогательных веществ, входящих в состав пластырей трансдермальных, могут быть использованы пластификаторы, стабилизаторы, солюбилизаторы, модификаторы скорости высвобождения действующего вещества, усилители проницаемости кожи для действующего вещества, адгезивы, полимеры, сополимеры, растворители, эмульгаторы и другие разрешенные к медицинскому применению вспомогательные вещества.

Вспомогательные вещества не должны обладать местнораздражающим, аллергизирующим и токсическим действием.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Пластыри трансдермальные должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Пластыри трансдермальные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Характеризуют форму пластыря трансдермального, цвет внешнего покровного слоя, описание матрицы и (или) адгезива с указанием геометрических размеров площади подачи (высвобождения) действующего вещества с допустимыми отклонениями в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.4](#). Испытание на растворение для трансдермальных пластырей и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определяют скорость высвобождения действующего вещества из пластыря трансдермального или скорость его подачи через полимерную мембрану в выбранную среду растворения.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010022-2022

2.5.1.22. Пленки

Пленки - твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой одно или многослойные тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или несколько действующих веществ и вспомогательные, в том числе пленкообразующие, вещества.

В зависимости от пути введения и способа применения различают пленки глазные и пленки для применения в полости рта.

Пленки глазные - стерильные пленки, предназначенные для помещения в конъюнктивальный мешок глаза.

К пленкам для применения в полости рта относят пленки для наклеивания на десну, защечные, диспергируемые в полости рта, периодонтальные, подъязычные.

Пленки для наклеивания на десну - пленки, предназначенные для наклеивания на десну с целью оказания местного действия.

Пленки защечные - пленки, предназначенные для помещения в щечный карман с целью оказания системного действия.

Пленки, диспергируемые в полости рта - пленки, предназначенные для помещения в полость рта, где они быстро диспергируются перед проглатыванием.

Пленки периодонтальные - пленки, предназначенные для помещения в карман между зубом и десной.

Пленки подъязычные - пленки, предназначенные для помещения под язык с целью оказания системного действия.

По типу высвобождения пленки относят к лекарственным формам с модифицированным, как правило пролонгированным, высвобождением.

Пленки могут быть произведены на основе биodeградируемых/растворимых материалов (биodeградируемые пленки) и на основе небиodeградируемых материалов (небиodeградируемые пленки).

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Тонкие пластинки пленок получают, как правило, методом выливания или экструзии.

В качестве пленкообразующей основы (матрицы) при производстве пленок из биodeградируемых материалов используют полимерные материалы синтетического и природного происхождения, не взаимодействующие химически и биологически с активной фармацевтической

субстанцией (субстанциями) и обладающие склонностью к набуханию и постепенному высвобождению действующего вещества (веществ). Пленки могут быть получены на основе пищевых полимеров, водорастворимых полимеров, сополимеров и др.

Биодеградируемые пленки не требуют удаления из места применения при завершении лечения.

Вспомогательные вещества, используемые при получении пленок, должны обеспечить контролируемое высвобождение действующего вещества/веществ из полимерной основы в заданном интервале времени и другие необходимые технологические характеристики лекарственной формы.

В качестве вспомогательных веществ при производстве пленок используют также пластификаторы, antimикробные консерванты, стабилизаторы, адгезивные (клеящие) вещества и др. При производстве пленок, предназначенных для применения в полости рта, в качестве вспомогательных веществ используют также корригенты вкуса, ароматизаторы.

Активная фармацевтическая субстанция (субстанции) в основу пленки может быть введена в виде раствора, эмульсии или суспензии.

Отдельные слои многослойных пленок могут содержать различные концентрации и модификации действующего вещества (веществ).

При получении многослойных пленок из растворов на подложку (форму) наносят несколько слоев с последовательным высушиванием каждого слоя.

Технология производства пленок должна обеспечивать сохранение их целостности в процессе производства, упаковки, хранения и применения.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Пленки должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях, например, при получении пленок глазных и др., должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

Для получения стерильных пленок могут быть использованы радиационные методы стерилизации.

ИСПЫТАНИЯ

Пленки должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Лекарственные препараты в виде пленок глазных должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Описание. Пленки характеризуют, отмечая внешний вид (форму), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Размеры пленки. Определяют геометрические размеры (длину, ширину, толщину) пленки в миллиметрах путем измерения микрометром. Количество пленок для испытания и допустимые отклонения размеров пленки приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей](#)

2.1.9.5. Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание по показателю качества Однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

Распадаемость. Испытание проводят для пленок из биodeградируемых материалов в соответствии с методикой определения и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Пленки должны распадаться в течение времени, указанного в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Если в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству предусмотрено испытание по показателю качества Растворение, то допускается не проводить испытание по показателю качества Распадаемость.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание проводят в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству в тех случаях, когда содержание воды может влиять на биодоступность действующего вещества/веществ, на стабильность лекарственного препарата в лекарственной форме Пленки и т.д.

Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании, или общей фармакопейной [статьей 2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом; или общей фармакопейной [статьей 2.1.5.13](#). Вода: микроопределение и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят для пленок из биodeградируемых материалов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Методику пробоподготовки для испытания и требования приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, испытание проводят так же, как для лекарственной формы Таблетки.

Время растворения. Испытание проводят для пленок глазных из биорастворимых полимеров в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству, в которых должны быть указаны среда растворения, условия проведения испытания, количество образцов, время растворения и др. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству пленки глазные должны раствориться в растворе натрия хлорида 0,9% в течение 2 - 3 ч.

Раствор, полученный при растворении пленок глазных из биорастворимых полимеров, исследуют по показателям Прозрачность раствора, Цветность раствора, pH, Видимые механические включения в соответствии с общими фармакопейными статьями: [2.1.2.1](#) Прозрачность и степень опалесценции жидкостей, [2.1.2.2](#). Окраска и интенсивность окраски жидкостей, [2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH и требованиями, указанными в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

2.5.1.23. Плитки

Плитки - твердая лекарственная форма, представляющая собой пластичную массу с равномерно распределенным в ней действующим веществом (веществами), имеющая форму плитки определенного размера и предназначенная для приема внутрь целиком или частями.

Плитка может быть целой или поделенной на равные части (доли) с помощью нанесенных на ее поверхность рисок.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Лекарственные препараты в лекарственной форме Плитки производят методом формования из пластичной массы, представляющей собой основу, в которую предварительно вводят активную фармацевтическую субстанцию (субстанции) и вспомогательные вещества.

Для производства пластичной основы плиток используют сахарный сироп, крахмальную патоку, молоко сгущенное с сахаром, альбумин пищевой и другие, подходящие для этих целей вспомогательные вещества. Как правило, сначала получают молочно-сахарный сироп, а затем в него вводят активную фармацевтическую субстанцию (субстанции) и вспомогательные вещества и из полученной массы формируют плитки.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Плитки должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Плитки должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Плитки характеризуют, отмечая внешний вид (форму, размеры), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству. Если необходимо, описывают плитку на поперечном разрезе или изломе. Если плитка поделена на доли, отмечают их количество.

Потеря в массе при высушивании. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, потеря в массе при высушивании должна составлять не более 8,0%.

Средняя масса и отклонения от средней массы плитки. Испытание проводят на 10 плитках. Каждую плитку взвешивают с точностью до 0,1 г. Вычисляют среднюю массу и отклонения от средней массы плитки. Требования приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

2.5.1.24. Порошки

Порошки - твердая лекарственная форма, состоящая из отдельных сухих частиц различной степени дисперсности, обладающая свойством сыпучести.

Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 160 мкм, если не указано иначе в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Порошки могут представлять собой дозированную или недозированную лекарственную форму лекарственного препарата, содержащего одно или несколько действующих веществ или их смесей со вспомогательными ингредиентами.

В зависимости от пути введения и способа применения различают порошки для наружного применения, для местного применения, для приема внутрь, назальные, периодонтальные, ушные, для ингаляций.

Порошки могут быть использованы для приготовления других лекарственных форм путем растворения/диспергирования в соответствующем растворителе: капель, концентратов, растворов, сиропов, спреев, суспензий, а также для приготовления гелей, паст. Лекарственные формы, полученные из порошков, предназначенных для их приготовления, в свою очередь могут быть использованы для приема внутрь, наружного, местного, парентерального применения. Для таких порошков используют термин Порошки для приготовления с указанием наименования получаемой лекарственной формы и пути ее введения (способа применения), например, "порошки для приготовления раствора для приема внутрь".

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В качестве вспомогательных веществ, входящих в состав порошков, используют индифферентные наполнители, солюбилизаторы, корригенты вкуса, красители, консерванты, разрешенные к медицинскому применению.

Порошки могут содержать вспомогательные вещества, обеспечивающие растворение или диспергирование, предотвращающие слеживаемость, снижающие гигроскопичность, регулирующие или стабилизирующие pH, либо стабилизирующие фармацевтическую субстанцию и др.

Порошки шипучие для приема внутрь содержат, главным образом, вещества кислотного и основного характера, которые в присутствии воды быстро реагируют с выделением углерода диоксида. Порошки для ингаляций содержат одну или несколько тонкодисперсных фармацевтических субстанций вместе с инертными вспомогательными веществами - "носителями" (обычно лактоза) или без них.

В зависимости от способа применения лекарственного препарата к порошкам предъявляют различные требования в отношении дисперсности. Дисперсность порошков характеризуется размером отверстия сита, через которое проходит порошок. Размер частиц порошка выражают в микрометрах. При получении порошков для наружного, местного применения и (или) для приготовления суспензий для наружного, местного применения необходимо обеспечивать соответствующий размер частиц с указанием его в нормативном документе по качеству.

При получении многокомпонентных порошков каждое вещество измельчают отдельно и просеивают через соответствующее сито в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.10.8](#). Оценка распределения частиц по размерам методом аналитического просеивания. Фармацевтические субстанции в порошках для ингаляций микронизируют (измельчают в специальных микронизирующих устройствах).

Ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г на всю массу используют в виде тритураций - смеси с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10).

ИСПЫТАНИЯ

Порошки должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Порошки характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству. Порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом.

Размер частиц. Порошки должны иметь размер частиц не более 160 мкм, если не указано иначе в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. При необходимости размер частиц определяют ситовым анализом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.10.8](#). Оценка распределения частиц по размерам методом аналитического просеивания или другим валидированным методом.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании или общей фармакопейной [статьей 2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом на соответствие требованиям, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Для порошков, предназначенных для приготовления растворов, при необходимости дополнительно контролируют Время растворения и pH полученных растворов.

Однородность дозированных единиц. Порошки в однодозовой упаковке должны выдерживать испытание в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц. При соответствующем обосновании данному испытанию не подвергают однокомпонентные порошки в однодозовой упаковке, не предназначенные для приготовления препаратов для парентерального применения. В этом случае порошки в однодозовой упаковке должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата.

Однородность массы доз. Испытание проводят для порошков для приема внутрь, выпускаемых в многодозовой упаковке, снабженной устройством для дозирования, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.12](#). Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки.

ОСОБЕННОСТИ ИСПЫТАНИЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Порошки для местного применения и (или) для приготовления растворов или суспензий для местного применения. Порошки для местного применения, а также полученные из них растворы или суспензии, предназначенные для использования на открытых ранах или на поврежденной коже, должны быть стерильными в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#). Стерильность.

Порошки для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения должны быть стерильными и должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

Порошки для приготовления капель глазных должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.3](#) Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Порошки для приготовления суспензий для приема внутрь. Для порошков, используемых для приготовления суспензий для приема внутрь, должен быть дополнительно предусмотрен контроль получаемой суспензии по показателям Размер частиц и Седиментационная устойчивость

в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.1.33](#). Суспензии.

Порошки для ингаляций. Испытание однородности дозирования порошков для ингаляций проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Для дозированных порошков для ингаляций дополнительно определяют содержание респираторной фракции в одной дозе порошка по показателям Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц и Количество доз в упаковке в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

205010025-2022

2.5.1.25. Растворы

Растворы - жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения твердых, жидких или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей с образованием гомогенных дисперсных систем.

Растворы могут содержать одно или более действующих и вспомогательных веществ.

В зависимости от пути введения и способа применения различают растворы для приема внутрь, для наружного применения, для местного применения, вагинальные, внутриматочные, ректальные, для применения в полости рта, для применения в полости носа, для промывания слухового прохода, для гастроэнтерального введения, для эндотрахеального введения, трансдермальные, для орошения, для парентерального применения, для офтальмологического применения, для ингаляций, для диализа, для гемофильтрации, для перитонеального диализа и др.

Растворы для гастроэнтерального введения - растворы, предназначенные для введения в желудок или двенадцатиперстную кишку с помощью соответствующего устройства.

Растворы для эндотрахеального введения - стерильные растворы, предназначенные для введения в трахею и (или) бронхиолы путем инстиляции.

К растворам для применения в полости рта относят растворы: для полоскания, для промывания полости рта, для слизистой оболочки полости рта, для нанесения на десны, зубные.

Растворы для полоскания - растворы, предназначенные для полоскания полости рта и (или) глотки.

К растворам для применения в полости носа относят Растворы для промывания полости носа и Растворы для эндосинуального введения.

Растворы для эндосинуального введения - стерильные растворы, предназначенные для введения в синусы (пазухи) полости носа с целью оказания местного действия.

Растворы вагинальные - растворы, предназначенные для введения во влагалище с целью оказания местного действия.

Растворы внутриматочные - растворы, предназначенные для введения в полость матки.

Растворы для внутрисуставного введения - стерильные растворы, предназначенные для введения в полости тела, например, в мочевой пузырь (для внутрипузырного введения), в суставную полость (для внутрисуставного введения), в амниотическую полость (для интраамниального введения), в субарахноидальное пространство через твердую мозговую

оболочку (для интратекального введения) и т.д.

Растворы для орошения - стерильные водные растворы большого объема, предназначенные для орошения полостей тела (Растворы для орошения желудка, Растворы для орошения мочевого пузыря), а также для орошения ран и поверхностей, например, во время хирургических операций.

Растворы трансдермальные - растворы, предназначенные для контролируемой доставки действующего вещества в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу.

Растворы для парентерального применения представляют собой стерильные растворы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций или инфузий с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт.

Растворы для инъекций - стерильные водные или неводные растворы, предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани или органы, или в сосудистое русло.

Растворы для инъекционного введения в определенные ткани могут быть предназначены для подкожного, внутрикожного, внутримышечного, околосуставного введения, для накожного скарификационного нанесения, для проведения прик-теста и др.

Растворы для инъекционного введения в определенные органы, могут быть предназначены для внутривисцерального, внутрибрюшинного, внутрипузырного, внутрисуставного, внутрисердечного, интратекального, экстраамниального введения и др.

Растворы для инъекционного введения в сосудистое русло (для внутрисосудистого введения) могут быть предназначены для внутривенного, внутриартериального, внутрикоронарного, интралимфатического введения и др.

Растворы для инфузий - стерильные водные растворы, предназначенные для парентерального применения, путем, как правило, медленного, часто капельного введения в циркулирующий кровоток с помощью инфузионных систем в объеме 100 мл и более.

К растворам для офтальмологического применения относят растворы для инъекционного введения в ткани глаза и растворы для промывания глаз.

Растворы для внутриглазного введения - стерильные растворы, предназначенные для введения в глазное яблоко.

Растворы для парабульбарного введения - стерильные растворы, предназначенные для введения в клетчатку, окружающую глазное яблоко.

Растворы для субконъюнктивального введения - стерильные растворы, предназначенные для введения под конъюнктиву.

Растворы для промывания глаз - стерильные водные растворы, предназначенные для промывания и смачивания глаз, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глазное яблоко.

Растворы для ингаляций представляют собой растворы, предназначенные для преобразования в аэрозоль для ингаляций с помощью соответствующего устройства (например, небулайзера), либо растворы, образующие пары при добавлении в горячую воду или при помощи соответствующего устройства (например, ингалятора и др.), предназначенные для вдыхания с целью оказания местного или системного действия. Термин используют в тех случаях, когда не применим термин "капли для ингаляций".

Различают также растворы, предназначенные для очищения организма посредством диализа и (или) фильтрации.

Растворы для гемодиализа, или гемофильтрации, или гемодиафильтрации - стерильные водные растворы, предназначенные соответственно для гемодиализа, или гемофильтрации, или гемодиафильтрации, содержащие электролиты с концентрацией, близкой к электролитному составу плазмы.

Растворы для перитонеального диализа - стерильные водные растворы, предназначенные для перитонеального диализа.

В зависимости от природы растворителя (растворителей) различают Растворы водные и неводные. В свою очередь, неводные растворы могут представлять собой Растворы спиртовые, масляные, глицериновые и т.д.

В зависимости от природы активной фармацевтической субстанции (субстанций) различают растворы истинные, растворы высокомолекулярных соединений, коллоидные растворы и т.д.

Такие лекарственные формы как Капли, Концентраты, Сиропы могут представлять собой раствор.

Для обозначения некоторых лекарственных форм, представляющих собой растворы, также применяют и другие термины (определения).

Микстуры - для обозначения растворов, а также других жидких лекарственных форм преимущественно аптечного изготовления, предназначенных для приема внутрь и дозируемых ложками.

Ароматные воды - для обозначения лекарственных форм, как правило, аптечного изготовления, представляющих собой водные или водно-спиртовые растворы, насыщенные компонентами эфирных масел.

Жидкости - для обозначения растворов, представляющих собой жидкую фармацевтическую субстанцию как таковую или смесь жидких фармацевтических субстанций, без растворителя. Термин не должен применяться для растительных, в том числе жирных, или эфирных, или минеральных масел, а также животных жиров.

Лаки для ногтей лекарственные - для обозначения жидких лекарственных форм, представляющих собой неводные растворы фармацевтических субстанций, предназначенных для нанесения на ногтевую пластинку с целью получения лакового покрытия после испарения летучих растворителей.

Клей жидкий (клей кожный, пластырь жидкий) - для обозначения жидких лекарственных форм, представляющих собой неводные растворы, предназначенных для наружного применения с целью получения пленкообразующего покрытия, обладающего способностью прилипать к коже после испарения летучих растворителей.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Растворы получают растворением активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в соответствующем растворителе или смеси растворителей.

Растворители (смеси растворителей) выбирают, исходя из свойств и природы активной фармацевтической субстанции (субстанций), для обеспечения отсутствия возможного химического и физико-химического взаимодействия между растворителем и действующим веществом (веществами). Растворитель (смеси растворителей) не должен оказывать влияния на

фармакологическую активность действующего вещества (веществ).

В качестве основного растворителя для получения водных растворов используют воду очищенную, соответствующую требованиям частной фармакопейной статьи Вода очищенная или воду для инъекций, соответствующую требованиям частной фармакопейной статьи Вода для инъекций.

Растворы для орошения содержат действующие вещества являющиеся, как правило, электролитами или осмотическими активными веществами, растворенными в воде для инъекций, соответствующей требованиям частной фармакопейной статьи Вода для инъекций. В ряде случаев раствор для орошения может состоять только из воды для инъекций.

В неводных растворах основными растворителями являются этанол различных концентраций, масла жирные растительные, масло вазелиновое, глицерин и др.

Для получения спиртовых растворов в качестве основного растворителя используют этанол.

В качестве вспомогательных веществ при изготовлении/производстве растворов могут быть использованы подходящие antimicrobial консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, солюбилизаторы, соразтворители, корригенты и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Вспомогательные вещества не должны отрицательно влиять на заявленное терапевтическое действие лекарственного препарата в лекарственной форме, не должны вызывать местное раздражение в используемых концентрациях.

При получении растворов используют, как правило, массо-объемный способ приготовления. Растворы также могут быть получены по массе или по объему в зависимости от природы активных фармацевтических субстанций и растворителя (вязкие, летучие растворители и др.).

Содержание действующих веществ в растворе выражают в процентной концентрации или массовой концентрации.

При получении растворов воду и водные растворы, близкие по плотности к воде (как правило, имеющие плотность от 0,95 г/см³ до 1,05 г/см³, отмеривают; твердые вещества (активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества), а также растворители и растворы, плотность которых больше или меньше (1 +/- 0,05) г/см³, - отвешивают.

При получении растворов высокомолекулярных соединений учитывают природу активной фармацевтической субстанции (субстанций). Растворы неограниченно набухающих высокомолекулярных соединений (пепсин, трипсин и др.) получают по общим правилам приготовления растворов. Растворение ограниченно набухающих высокомолекулярных соединений (желатин, крахмал, метилцеллюлоза и др.) протекает, как правило, в определенных условиях, способствующих предварительному их набуханию и последующему растворению. На стадии набухания эти условия предусматривают определенный объем растворителя, температурный режим, время набухания и соблюдение условий, обеспечивающих переход набухших высокомолекулярных соединений в раствор (нагревание или охлаждение).

Для получения растворов коллоидных соединений (протаргол, колларгол) используют дополнительные технологические операции, обеспечивающие гидратацию коллоидных частиц.

При получении масляных и глицериновых растворов для увеличения скорости растворения активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ используют нагревание.

Получение спиртовых растворов не подразумевает нагревание.

Ароматные воды могут быть получены различными способами: перегонкой эфирно-масличного лекарственного растительного сырья с водяным паром, растворением эфирного масла в воде или разведением концентратов. Для повышения устойчивости ароматных вод в их состав может быть добавлен этанол.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Растворы должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях, например, при получении растворов для парентерального, офтальмологического применения, растворов для диализа, растворов для орошения и др., должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

Растворы могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных форм из порошков, гранул, таблеток или лиофилизатов, предназначенных для приготовления растворов путем растворения в соответствующих растворителях.

Растворы в виде разведенной лекарственной формы могут быть приготовлены из концентратов, предназначенных для получения растворов после разведения (разбавления) в соответствующем растворителе до требуемой концентрации.

ИСПЫТАНИЯ

Растворы должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Растворы, предназначенной для парентерального применения, должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Растворы, предназначенной для офтальмологического применения (капли глазные, раствор для промывания глаз и др.), должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Растворы, предназначенной для ингаляционного применения, должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Лекарственные формы, представляющие собой порошки, таблетки, гранулы, лиофилизаты, концентраты, предназначенные для приготовления растворов, должны отвечать требованиям соответствующих общих фармакопейных статей: [2.5.1.24](#). Порошки, [2.5.1.34](#). Таблетки, [2.5.1.4](#). Гранулы, [2.5.1.14](#). Лيوфилизаты, [2.5.1.12](#). Концентраты.

Описание. Растворы характеризуют, отмечая внешний вид (прозрачность, вязкость и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Прозрачность. Испытание проводят для стерильных растворов, растворов для приема внутрь, растворов для местного применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.1](#). Прозрачность и степень опалесценции жидкостей, для остальных растворов (при соответствующем указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству).

Цветность. Испытание проводят для стерильных растворов, растворов для приема внутрь,

растворов для местного применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.2](#). Окраска и интенсивность окраски жидкостей обязательно, для остальных растворов - при соответствующем указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

pH или Кислотность или щелочность. Испытание проводят для растворов, предназначенных для парентерального применения, для офтальмологического применения, для остальных растворов (водных, водно-спиртовых, спиртовых) - при соответствующем указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Определение pH проводят потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH раствора указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

При установлении пределов кислотности или щелочности растворов с помощью индикаторов используют растворы кислот или щелочей с концентрацией от 0,01 до 0,1 М.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят для спиртовых растворов, содержащих этанол в концентрации выше 40% (об/об), и для других неводных растворов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Этанол. Испытание проводят для спиртовых растворов, содержащих этанол в концентрации ниже 40% (об/об) в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.8](#). Содержание этанола и указаниями в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Вязкость. Испытание проводят для растворов высокомолекулярных соединений в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.8](#). Вязкость и указаниями в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Кислотное и пероксидное число. Испытание проводят для растворов масляных в соответствии с общими фармакопейными [статьями 2.1.5.1](#) Кислотное число и [2.1.5.5](#) Пероксидное число и указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для растворов в однодозовых упаковках, за исключением растворов для наружного применения, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Осмоляльность. Для лекарственных препаратов в виде растворов для инфузий определяют значение осмолярности и (или) осмоляльности в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.32](#). Осмоляльность.

Видимые механические включения. Проводят испытание для растворов, предназначенных для парентерального применения, растворов, предназначенных для офтальмологического применения, растворов для орошения на видимые механические включения.

Невидимые механические включения. Испытание проводят для растворов для парентерального применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.10](#). Механические включения: невидимые частицы.

Бактериальные эндотоксины или Пирогенность. Испытание проводят для растворов, предназначенных для парентерального применения, растворов для орошения в соответствии с общими фармакопейными [статьями 2.1.6.8](#). Бактериальные эндотоксины или [2.1.6.2](#). Пирогенность и указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Аномальная токсичность. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.3](#). Аномальная токсичность для растворов для парентерального применения, полученных с использованием сырья природного происхождения; для инъекционных и инфузионных растворов в упаковках из полимерных материалов и в других случаях, при указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание не проводят при наличии соответствующего обоснования.

Гистамин и (или) Депрессорные вещества. Испытания проводят в соответствии с общими фармакопейными [статьями 2.1.6.4](#). Испытание на гистамин и [2.1.6.5](#). Испытание на депрессорные вещества для растворов для парентерального применения, предназначенных для внутрисосудистого введения и полученных из фармацевтических субстанций, которые могут обладать депрессорным действием.

Извлекаемый объем. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.9](#). Испытание на извлекаемый объем парентеральных лекарственных препаратов для растворов, предназначенных для парентерального применения.

Для растворов, предназначенных для приема внутрь, испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.16](#). Извлекаемый объем для жидких лекарственных форм для приема внутрь. Испытание не применяют для растворов в однодозовых упаковках, предназначенных для приема внутрь, если проводят испытание на однородность дозированных единиц.

Масса (объем) содержимого упаковки. Испытание проводят для всех растворов, за исключением растворов для парентерального применения, растворов для приема внутрь, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

УПАКОВКА

Упаковка растворов может быть однодозовой и многодозовой.

Многодозовая упаковка растворов для приема внутрь может быть снабжена средством дозирования, представляющим собой мерную ложку, мерный стаканчик, мерный колпачок, шприцевой дозатор и др., для отмеривания предписанной дозы лекарственного препарата.

Упаковка растворов для вагинального, ректального, внутриматочного введения, а также, при необходимости, упаковка растворов для применения в полости рта, для применения в полости носа, для орошения и т.д., должна быть приспособлена для соответствующего введения или снабжена подходящей насадкой, аппликатором.

МАРКИРОВКА

Стерильные растворы должны иметь надпись "Стерильно". В случаях получения лекарственного препарата в асептических условиях без последующей стерилизации конечного продукта должна быть надпись "Приготовлено асептически".

Для инфузионных растворов должно быть указано теоретическое значение осмолярности (осмоляльности).

Маркировка растворов для орошения должны содержать дополнительные надписи:

- лекарственный препарат не должен использоваться для инъекций;

- лекарственный препарат должен быть использован однократно, любой неиспользованный остаток должен быть уничтожен.

2.5.1.26. Резинки жевательные лекарственные

Резинки жевательные лекарственные - твердая дозированная лекарственная форма "резиноподобной" консистенции, предназначенная для жевания в течение определенного периода времени без последующего проглатывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке или системного действия.

Резинки жевательные лекарственные могут содержать одно или несколько действующих веществ.

Резинки жевательные лекарственные могут быть покрыты оболочкой.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Резинки жевательные лекарственные получают методом прессования порошка основы или плавления жевательной основы с последующим внесением в нее действующих и вспомогательных веществ и приданием полученной смеси необходимой формы. В установленных случаях резинки жевательные лекарственные могут быть покрыты оболочкой.

Жевательная основа состоит преимущественно из синтетических полимеров с добавлением воска, смол и карбоната кальция. В качестве вспомогательных веществ в жевательную основу добавляют пластификаторы, вкусовые добавки, подсластители, ароматизаторы, консерванты, красители и др.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Резинки жевательные лекарственные должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Резинки жевательные лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Резинки жевательные лекарственные характеризуют, отмечая форму, цвет, запах (при наличии), размеры в миллиметрах, характер оболочки (при наличии) в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата. Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание на однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание проводят в соответствии с общими фармакопейными статьями: [2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании или [2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом; [2.1.5.13](#). Вода: микроопределение. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, содержание воды или потеря в массе при высушивании резинок жевательных лекарственных должно составлять не более 7,0%.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.23](#). Испытание на растворение для резинок жевательных лекарственных согласно указаниям в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Резинки жевательные лекарственные должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, испытание проводят так же, как для лекарственной формы Таблетки. Нормативные требования приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

205010027-2022

2.5.1.27. Салфетки лекарственные

Салфетки лекарственные - твердая лекарственная форма, представляющая собой материал в виде салфетки, содержащая одно или несколько действующих веществ, предназначенная для накладывания на раневую поверхность с целью оказания местного действия в течение продолжительного периода времени.

Салфетки лекарственные рассасывающиеся (биodeградируемые) - салфетки лекарственные, произведенные на основе биodeградируемых материалов. Салфетки лекарственные рассасывающиеся (биodeградируемые) не требуют удаления из места применения при завершении лечения, они рассасываются в ране или при имплантации в организм.

По типу высвобождения салфетки лекарственные относят к лекарственным формам с модифицированным, как правило, пролонгированным, высвобождением.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

При производстве салфеток лекарственных активную фармацевтическую субстанцию (субстанции), как правило, иммобилизуют на носитель, представляющий собой тканый или нетканый природный или синтетический гипоаллергенный материал (например, трикотажное полотно, окисленная целлюлоза и др.), придают необходимую форму и размер.

Из места применения действующее вещество (вещества) из салфеток лекарственных должно высвободиться в течение определенного времени. Салфетки лекарственные рассасывающиеся должны полностью деградировать (рассасываться) в ране или тканях организма в установленные сроки, зависящие от свойств выбранного носителя, как правило, в течение до 30 сут.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Салфетки лекарственные должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Салфетки лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Салфетки лекарственные характеризуют, отмечая форму, цвет, запах (при наличии) в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Размеры. Определяют геометрические размеры (длину, ширину) салфеток лекарственных в сантиметрах, измерение проводят линейкой измерительной. Количество салфеток лекарственных для испытания и допустимые отклонения их геометрических размеров приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят потенциометрически в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Методику пробоподготовки образца

лекарственного препарата для проведения испытания и нормативные требования приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Время растворения. Испытание проводят для салфеток лекарственных рассасывающихся (биodeградируемых). Методику определения, включающую условия растворения, время растворения и другие требования (при необходимости), приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Потеря в массе при высушивании. Испытание проводят при указании в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании. Методику определения и нормативные требования приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

203010028-2022

2.5.1.28. Сиропы

Сиропы - жидкая лекарственная форма в виде водного раствора вязкой консистенции со сладким вкусом, содержащая сахарозу в концентрации не менее 45% (м/м) или ее заменители, предназначенная для приема внутрь.

Сиропы, как правило, являются гомогенными дисперсными системами, но также могут представлять собой гетерогенные (чаще всего суспензии) или комбинированные дисперсные системы.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Сиропы получают путем растворения в воде сахаров (сахарозы) или других сиропообразующих веществ (например, полиспиртов) при нагревании до температуры кипения. Обычно концентрация сахара или другой сиропообразующей субстанции в готовом сиропе составляет не менее 45% (м/м). Готовый сироп фильтруют.

Добавление активных фармацевтических субстанций, настоек, экстрактов, соков и т.д., а также вспомогательных веществ, производят после охлаждения сиропа до температуры (55 +/- 5) °С.

В качестве вспомогательных веществ при получении сиропов могут быть использованы antimicrobные консерванты, для предотвращения кристаллизации сиропообразующего компонента и корректировки других показателей в сиропы могут быть введены различные полиспирты, поверхностно-активные вещества и другие вспомогательные вещества, разрешенные для приема внутрь.

Сиропы, в виде восстановленных лекарственных форм, могут быть также получены из гранул или порошков, предназначенных для приготовления сиропов путем растворения в соответствующем растворителе. При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Сиропы должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

Сиропы могут выпускаться в однодозовой и многодозовой упаковке.

Многодозовая упаковка сиропов должна быть снабжена средством дозирования, представляющим собой мерную ложку, мерный стаканчик, мерный колпачок, шприцевой дозатор и др., для отмеривания предписанной дозы лекарственного препарата.

ИСПЫТАНИЯ

Сиропы должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Порошки и гранулы, предназначенные для приготовления сиропов, должны соответствовать требованиям соответствующих общих фармакопейных статей: [2.5.1.24](#). Порошки или [2.5.1.4](#). Гранулы.

Описание. Сиропы, как правило, должны быть прозрачными, допускается наличие опалесценции, не допускается наличие признаков кристаллизации сиропообразующего компонента. Сиропы характеризуют, отмечая внешний вид с указанием прозрачности или опалесценции (при наличии) в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят одним из методов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для сиропов в однократных упаковках в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Однородность массы доз. Испытание проводят для сиропов, выпускаемых в многодозовой упаковке, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.12](#). Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки.

Извлекаемый объем. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.16](#). Извлекаемый объем для жидких лекарственных форм для приема внутрь. Испытание не применяют для сиропов в однократных упаковках, если проводят испытание по показателю Однородность дозированных единиц.

УПАКОВКА

Упаковка сиропов может быть однократной и многодозовой.

Многодозовая упаковка сиропов должна быть снабжена средством дозирования, представляющим собой мерную ложку, мерный стаканчик, мерный колпачок, шприцевой дозатор и др., для отмеривания предписанной дозы лекарственного препарата.

205010029-2022

2.5.1.29. Системы терапевтические

Системы терапевтические - лекарственная форма, представляющая собой систему доставки и специфического высвобождения действующего вещества (веществ) в течение определенного, как правило, продолжительного периода времени. Высвобождение действующего вещества (веществ) из системы терапевтической осуществляется запрограммированным образом.

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется на системы терапевтические для ветеринарного применения.

Термин "система терапевтическая" для обозначения лекарственной формы допускается использовать только в том случае, если для обозначения лекарственной формы с действием, аналогичным системам терапевтическим, не применимы другие, более подходящие термины, например, пленки, имплантаты, трансдермальные пластыри и др.

Для правильного использования лекарственной формы в названии системы терапевтической обязательно должен быть указан способ введения.

Система вагинальная терапевтическая - система, предназначенная для введения и высвобождения действующего вещества во влагалище.

Система внутриматочная терапевтическая - система, предназначенная для введения и высвобождения действующего вещества в полости матки.

Различают системы терапевтические, оказывающие общее (системное) действие на организм человека, и системы терапевтические с направленной доставкой действующего вещества к заданному органу (ткани) - мишени.

Система терапевтическая может иметь устройство доставки. Если в маркировке системы терапевтической не указано иное, то устройство доставки должно быть удалено после использования.

Обозначение дозировки действующих веществ в системе терапевтической может быть указано как количество действующего вещества, высвобождаемого из лекарственной формы за определенный период времени, например, 20 мкг/24 часа, или как концентрация в названии лекарственного препарата, например, в процентах.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Основными компонентами систем терапевтических являются резервуар для лекарственного препарата и мембрана (мембраны), обеспечивающая, в том числе, запрограммированную (контролируемую) скорость высвобождения действующего вещества в течение определенного времени. Устройства доставки лекарственной формы к месту применения могут иметь различную форму, определяющую внешний вид системы.

При производстве систем терапевтических в качестве вспомогательных веществ используют биосовместимые полимерные материалы, в которые вводят активную фармацевтическую субстанцию (субстанции). Введение в лекарственную форму активной фармацевтической субстанции на полимерном носителе при применении лекарственного препарата должно обеспечить пролонгирование его действия, контролируемое высвобождение действующего вещества из полимерной основы в заданном интервале времени и другие необходимые биофармацевтические параметры. Активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, устройство доставки, материал упаковки должны быть совместимы между собой и с другими компонентами лекарственного препарата. В качестве полимерного материала-носителя используется, например, полидиметилсилоксановый эластомер и др.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Системы терапевтические должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Системы терапевтические должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Системы терапевтические характеризуют, отмечая внешний вид, включая описание устройства доставки, в соответствии с частной фармакопейной статьей и нормативным документом по качеству.

Растворение. Испытание проводят в соответствии с методикой и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Определяют количество действующего вещества, которое должно высвободиться из системы терапевтической в среду растворения за определенный промежуток времени.

Прочность. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, в соответствии с методикой и требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

205010030-2022

2.5.1.30. Соки

Соки - жидкая лекарственная форма, представляющая собой выжатый сок, полученный из свежего лекарственного растительного сырья с добавлением активных фармацевтических субстанций и (или) вспомогательных веществ.

Соки подразделяют на простые, полученные из одного вида лекарственного растительного сырья, и сложные (комплексные) - из смеси двух и более видов лекарственного растительного сырья.

Лекарственные препараты в лекарственной форме Соки могут быть предназначены для приема внутрь, для наружного применения или для местного применения. Кроме того, соки могут быть использованы в качестве активных фармацевтических субстанций в составе других лекарственных препаратов, представляющих собой, например, жидкие лекарственные формы, включая капли для приема внутрь, а также мази, таблетки и др.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Для получения соков используют свежее лекарственное растительное сырье, как правило, с высоким содержанием воды. Качество используемого свежего лекарственного растительного сырья должно отвечать требованиям соответствующей частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Соки получают методом прессования предварительно измельченного свежего лекарственного растительного сырья. Для повышения выхода сока применяют повторное измельчение и прессование сырья, предварительную мацерацию измельченного лекарственного растительного сырья соответствующими экстрагентами перед прессованием, а также другие подходящие методы.

Полученную жидкость - выжатый сок, обрабатывают с использованием методов, обеспечивающих удаление балластных веществ: с добавлением Этанола, нагреванием при определенной температуре или другими методами.

После обработки сок подвергают очистке, выдерживая при определенной температуре в течение установленного времени для осаждения оставшихся балластных веществ, которые затем отделяют фильтрованием или центрифугированием.

В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы antimicrobные консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты и другие вещества, разрешенные к медицинскому применению.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Соки должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; при получении стерильных соков, например, предназначенных для нанесения на раны, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Соки должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные фермы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Соки, как правило, представляют собой прозрачную жидкость, или жидкость с опалесценцией или взвесью. В ряде случаев, особенно в процессе хранения, возможно образование незначительного осадка. Соки характеризуют, отмечая внешний вид (с указанием прозрачности или опалесценции), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Этанол. Испытание проводят для соков, при производстве которых используют этанол. Определение проводят одним из методов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.8](#). Содержание этанола и требованиями по содержанию этанола, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Сухой остаток. 5,0 мл сока помещают в предварительно высушенный при температуре (100 - 105) °С до постоянной массы бюкс, выпаривают на водяной бане досуха, сушат в сушильном шкафу в течение 3 ч при температуре (100 - 105) °С, охлаждают в эксикаторе (над безводным силикагелем Р, кальция хлоридом безводным Р или другим подходящим осушителем) в течение 30 мин и взвешивают. Результат выражают в массо-объемных процентах. Содержание сухого остатка должно соответствовать требованиям, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Тяжелые металлы. К 1 мл сока прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной Р, осторожно сжигают и прокаливают при температуре 600 °С. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл 615 г/л раствора аммония ацетата Р, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды Р и доводят фильтрат водой Р до объема 100 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.4.8](#) Тяжелые металлы, метод А, с использованием раствора натрия сульфида Р1 и стандартного раствора свинца ионов (1 ppm Pb²⁺ Р).

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству допустимое содержание тяжелых металлов должно быть не более 0,01% (не более 100 ppm).

Извлекаемый объем. Для соков, предназначенных для приема внутрь, испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.16](#). Извлекаемый объем для жидких

лекарственных форм для приема внутрь. Испытание не проводят для соков в однодозовых упаковках, если в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству включено испытание на однородность дозированных единиц.

Масса (объем) содержимого упаковки. Для соков, предназначенных для наружного и местного применения, проводят испытание в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

205010031-2022

2.5.1.31. Спреи

Спреи - лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию, высвобождение действующих веществ которых происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии твердых или жидких частиц в воздухе, размер которых соответствует пути введения.

По сравнению с аэрозолями спреи не содержат пропеллента и являются более грубодисперсной системой.

Спреи представляют собой однофазные (жидкость) или двухфазные (жидкость и твердое вещество или жидкость) системы.

В зависимости от пути введения и способа применения различают спреи для наружного применения, для местного применения, трансдермальные. Спреи для местного применения могут быть для применения в полости рта, назальные, ушные. К спреям для применения в полости рта относят спреи для нанесения на слизистую оболочку полости рта, подъязычные.

Спреи могут быть дозированными и недозированными.

Спрей трансдермальный - спрей, предназначенный для контролируемой доставки действующего вещества в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу.

Спрей подъязычный дозированный - спрей, предназначенный для нанесения под язык с целью оказания системного действия, выпускаемый в упаковке с дозирующим устройством.

Упаковка спреев может быть однодозовой и многодозовой.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Вспомогательные вещества, входящие в состав спреев, должны быть разрешены к медицинскому применению, должны обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы, быть совместимы с другими компонентами лекарственной формы и материалом упаковки.

В качестве вспомогательных веществ, используемых при производстве спреев, используют растворители, поверхностно-активные вещества, пленкообразователи, корригенты вкуса и запаха, antimicrobial консерванты, антиоксиданты.

Спреи могут быть получены путем растворения/диспергирования в соответствующем растворителе лиофилизатов или порошков, предназначенных для получения спреев.

Упаковка недозированных спреев должна быть снабжена средством доставки лекарственного препарата - распылительным устройством непрерывного действия; упаковка

дозированных спреев - дозирующим распылительным устройством. Распылительное устройство должно регулировать высвобождение содержимого упаковки во время использования: скорость и полноту высвобождения, размер частиц дисперсии, однородность дозирования. Материалы, используемые в производстве упаковки спреев, а также распылительных и дозирующих устройств, должны быть инертны по отношению к содержимому упаковки.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Спреи должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; в установленных случаях, при получении стерильных Спреев, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Спреи должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Лекарственные формы, представляющие собой порошки и лиофилизаты, предназначенные для получения лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Спрей, должны выдерживать требования общих фармакопейных статей: [2.5.1.24](#). Порошки и [2.5.1.14](#). Лيوфилизаты соответственно.

Описание. При высвобождении из упаковки спреи образуют жидкость, представляющую собой раствор, суспензию или эмульсию. Спреи характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства жидкости в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Для спреев, представляющих собой эмульсии и суспензии, может наблюдаться расслаивание, но они должны легко реэмульгироваться и ресуспендироваться при встряхивании для обеспечения равномерного распределения активной фармацевтической субстанции в дисперсионной среде.

Выход содержимого упаковки. Испытание проводят для недозированных спреев в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.18](#). Определение выхода содержимого упаковки для недозированных аэрозолей, пен и спреев.

Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз. Испытание проводят для дозированных спреев, представляющих собой растворы.

Контроль показателя должен проводиться не только для доз, высвобождаемых из 1 упаковки, но и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования препарата.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отбор доз для испытания из 10 упаковок спреев проводят следующим образом: из 3 упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из 4 упаковок - в середине, из 3 упаковок - в конце использования лекарственного препарата.

Методика определения однородности массы доставляемых (высвобождаемых) доз для 1 упаковки. Высвобождают 1 дозу и отбрасывают ее. Спустя не менее 5 с встряхивают упаковку в течение 5 с, снова высвобождают и отбрасывают 1 дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если иначе не указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Взвешивают упаковку. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают 1 дозу, снова взвешивают упаковку. По разности вычисляют массу высвободившейся дозы.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в частной фармакопейной статье и (или)

нормативном документе по качеству. Используя данные, полученные при определении однородности массы доставляемых (высвобождаемых) доз, рассчитывают среднюю массу дозы (m_{cp}) и отклонения индивидуальных значений от средней массы дозы.

Лекарственный препарат считают выдержавшим испытание, если не более 1 из 10 индивидуальных масс отклоняется от средней массы на величину, превышающую 25%, при этом не более чем на 35%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с 20 другими дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, средняя масса одной дозы должна быть в пределах от 85% до 115% от заявленной массы дозы.

Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз. (Однородность дозирования). Испытание проводят для дозированных спреев, представляющих собой эмульсии или суспензии.

Контроль данного показателя должен проводиться не только для доз, высвобождаемых из 1 упаковки, но и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования препарата.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отбор доз для испытания из 10 упаковок спреев проводят следующим образом: из 3 упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из 4 упаковок - в середине, из 3 упаковок - в конце использования лекарственного препарата.

Методика определения однородности доставляемых (высвобождаемых) доз (Однородности дозирования) для 1 упаковки. Испытание проводят с использованием аппарата или установки, способных к количественному удерживанию дозы, выпущенной из распылительного устройства. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают 1 дозу. Спустя не менее 5 с снова встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают 1 дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если иначе не указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Через 5 с выпускают 1 дозу в приемник аппарата. Содержимое приемника собирают путем последовательных промываний и определяют содержание действующего вещества в объединенных промывных водах.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Определяют среднюю доставляемую дозу (среднее значение содержания действующего вещества в 1 доставляемой дозе лекарственного препарата) и отклонения индивидуальных значений от средней доставляемой дозы. Допустимые отклонения должны быть от 85% до 115% от значения, указанного на этикетке.

Лекарственный препарат выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75% до 125% от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65% до 135%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с 20 другими дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

Для спреев, содержащих несколько действующих веществ, испытание на однородность дозирования должно быть выполнено для каждого вещества.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для спреев в однодозовой упаковке в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном

документе по качеству.

Количество высвобождений из упаковки (количество доз в упаковке). Испытание проводят для дозированных спреев в многодозовой упаковке одним из указанных методов.

Метод 1. Выпускают содержимое 1 упаковки, высвобождая дозы с интервалом не менее 5 с. Регистрируют количество высвобожденных доз.

Допускается проводить испытание одновременно с определением показателя Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз/Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз (Однородность дозирования).

Метод 2. Упаковку взвешивают вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_1). Нажимая на распылитель или насадку, из упаковки выпускают все содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_2).

Среднее количество доз (n_{cp}) в 1 упаковке вычисляют по формуле:

$$n_{cp} = \frac{m_1 - m_2}{m_{cp}},$$

где: m_{cp} - средняя масса 1 дозы, рассчитанная при определении показателя Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз в граммах.

Полученное в результате испытания количество доз должно быть не менее указанного на этикетке.

Размер частиц. Испытание проводят для спреев, представляющих собой суспензию действующих веществ. Методика определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010032-2022

2.5.1.32. Суппозитории и палочки

Суппозитории - твердая дозированная лекарственная форма, предназначенная для введения в полость тела и расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Палочки - твердая дозированная лекарственная форма конической или цилиндрической формы, предназначенная для введения в естественные или патологические полости организма, способная расплавляться или растворяться при температуре тела.

Суппозитории и палочки могут содержать одно или более активных фармацевтических субстанций, растворенных или диспергированных в подходящей основе.

В зависимости от свойств активной фармацевтической субстанции (растворимой или нерастворимой в основе) суппозитории и палочки могут быть гомогенными, гетерогенными или комбинированными.

В зависимости от пути введения различают суппозитории ректальные и вагинальные, а также суппозитории внутриматочные, которые предназначены только для ветеринарного применения. Масса и размеры суппозитория должны соответствовать пути их введения.

Суппозитории ректальные - суппозитории, предназначенные для введения в прямую кишку с целью оказания местного или системного действия.

Суппозитории ректальные, предназначенные для медицинского применения, обычно имеют коническую или торпедообразную форму. Масса одного суппозитория ректального должна находиться в пределах от 1 г до 4 г. Если масса не указана, то изготавливают суппозитории ректальные массой 3 г. Масса суппозитория ректального для детей должна быть от 0,5 г до 1,5 г. Максимальный диаметр суппозитория ректального не должен превышать 1,5 см.

Суппозитории вагинальные - суппозитории, предназначенные для введения во влагалище с целью оказания местного действия.

Суппозитории вагинальные для медицинского применения в основном имеют шарообразную, яйцевидную форму или вид плоского тела с закругленным концом (форму пессария). Масса одного суппозитория вагинального должна находиться в пределах от 1,5 г до 6 г. Если масса не указана, то суппозитории вагинальные изготавливают массой 4 г.

Суппозитории внутриматочные - суппозитории, предназначенные для непосредственного введения в матку животного с целью оказания местного действия.

Палочки могут быть предназначены для медицинского и для ветеринарного применения. В зависимости от пути введения различают палочки дентальные, назальные, периодонтальные, уретральные, ушные, а также палочки внутриматочные, которые предназначены только для ветеринарного применения.

Палочки дентальные - палочки, предназначенные для помещения в зубной канал с целью оказания местного действия.

Палочки назальные - палочки, предназначенные для помещения в полость носа с целью оказания местного действия.

Палочки периодонтальные - палочки, предназначенные для помещения в карман между зубом и десной.

Палочки уретральные - стерильные палочки, предназначенные для введения в мочеиспускательный канал.

Палочки ушные - палочки, предназначенные для введения в наружный слуховой проход.

Палочки внутриматочные - палочки, предназначенные для непосредственного введения в матку животного с целью оказания местного действия.

Палочки для медицинского применения, как правило, имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 0,2 - 0,5 см. Масса палочки должна быть от 0,5 г до 1 г.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В промышленных условиях суппозитории и палочки могут быть получены методом выливания расплавленной массы в формы или методом прессования.

В аптечных организациях суппозитории и палочки изготавливают методом ручного

формования или выливания.

Основы, используемые при производстве суппозитория и палочки, подразделяются на липофильные, гидрофильные и дифильные.

Производство суппозитория и палочки методом выливания расплавленной массы в формы проводится по следующей схеме: приготовление основы, подготовка действующих веществ, введение в основу действующих веществ и гомогенизация, формование и упаковка.

Активные фармацевтические субстанции, при необходимости измельченные и просеянные, вводят непосредственно в основу в виде водного раствора или раствора в другом подходящем гидрофильном растворителе (для гидрофильных веществ), в виде раствора в жирах или липофильных растворителях (для липофильных веществ) или суспензий растертых порошков в основах (нерастворимые в воде и жирах).

Термолабильные вещества вводят в основу перед гомогенизацией и формованием при минимально возможной температуре основы, необходимой для сохранения качества веществ и структурных свойств основы.

Метод прессования для производства суппозитория и палочки используется реже. Его преимуществами являются возможность избежать деструкции термолабильных действующих веществ, отсутствие седиментации действующего вещества и предотвращение его несовместимости с расплавленной суппозиторной основой.

В состав суппозитория и палочки могут входить различные группы разрешенных для медицинского применения вспомогательных веществ: эмульгаторы, антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы и другие.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Суппозитории или Палочки должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях, например, при получении палочки, вводимых в уретру и раны, а также других стерильных палочки, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Суппозитории и палочки должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Суппозитории и палочки характеризуют, отмечая внешний вид (форму, размеры и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Суппозитории или палочки должны иметь одинаковую форму, однородную суппозиторную массу, обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения. Однородность суппозиторной массы определяют визуально: на срезе суппозитория или палочки не должно быть вкраплений. На продольном срезе суппозитория допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления. В отдельных случаях допускается наличие вкраплений на срезе, что должно быть указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Размер частиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.13](#). Оптическая микроскопия для суппозитория и палочки, в основу которых активные фармацевтические субстанции введены в виде суспензии.

Методика определения, включая пробоподготовку, а также нормативные требования к

размеру частиц указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Размер частиц не должен превышать 100 мкм, если другое не указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата.

Испытание не применяют, если предусмотрено испытание по показателю Однородность дозированных единиц (общая фармакопейная [статья 2.1.9.14](#)) для всех действующих веществ.

Растворение. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству:

- для суппозитория и палочек на гидрофильной основе - в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм;

- для суппозитория и палочек на липофильной основе - в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.15](#). Испытание на растворение для лекарственных форм на липофильной основе.

Условия проведения испытания должны быть указаны в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Распадаемость. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.2](#). Распадаемость суппозитория и вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул. Если не указано другое в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, то суппозитории и палочки на липофильной основе должны распадаться в течение не более чем через 30 мин; суппозитории и палочки на гидрофильной основе - не более чем через 60 мин.

Испытание не применяют, если предусмотрено испытание по показателю Растворение.

Испытание не применяют, если для суппозитория и палочек на липофильной основе, предусмотрены испытания по показателям Температура плавления или Время полной деформации.

Температура плавления. Время полной деформации. Для суппозитория и палочек на липофильной основе проводят испытание по показателям Температура плавления или Время полной деформации.

Испытание по показателю Температура плавления проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.15](#). Температура плавления - открытый капиллярный метод. Температура плавления не должна превышать 37 °С, если нет других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Испытание по показателю Время полной деформации проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.11](#). Определение времени полной деформации суппозитория на липофильной основе. Время полной деформации не должно превышать 15 мин, если нет других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 15 °С, если нет других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

205010033-2022

2.5.1.33. Суспензии

Суспензии - жидкая лекарственная форма, представляющая собой гетерогенную дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Суспензия, содержащая диспергированные частицы размером менее 1 мкм, представляет собой микрогетерогенную дисперсную систему.

В зависимости от пути введения и способа применения различают суспензии для приема внутрь, для наружного применения, для местного применения, вагинальные, ректальные, зубные, для слизистой оболочки полости рта, для ингаляций, для имплантации, для гастроэнтерального введения, для эндосинусиального введения, для эндотрахеального введения, для парентерального применения, для применения в форме глазных капель, а также внутриматочные и интрацистернальные, которые предназначены только для ветеринарного применения.

Суспензии для эндосинусиального введения - стерильные суспензии, предназначенные для введения в синусы (пазухи) полости носа.

Суспензии для эндотрахеального введения - стерильные суспензии, предназначенные для введения в трахею и (или) бронхиолы путем инстилляций.

Суспензии для имплантации - стерильные суспензии, предназначенные для имплантации с целью оказания системного действия в течение продолжительного периода времени.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Суспензии могут быть получены диспергированием твердой дисперсной фазы, содержащей нерастворимую, предварительно измельченную, активную фармацевтическую субстанцию (субстанции), с жидкой дисперсионной средой или другими методами.

Дисперсионной средой может быть вода, глицерин, растительные жирные масла и др. В качестве вспомогательных веществ в суспензиях могут быть использованы буферные растворы, стабилизаторы (вещества, повышающие вязкость дисперсионной среды, поверхностно-активные вещества и др.), корригенты, консерванты, антиоксиданты, красители и другие вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Суспензии могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных форм из порошков, гранул, таблеток или лиофилизатов, предназначенных для приготовления суспензии путем диспергирования в соответствующем растворителе.

Суспензии для приема внутрь также могут быть получены из гелей или паст, предназначенных для приготовления суспензий для приема внутрь путем диспергирования мягких лекарственных форм (гелей, паст) в соответствующих растворителях.

Кроме того, суспензии в виде разбавленной лекарственной формы могут быть приготовлены из концентратов, предназначенных для получения суспензии после разведения в соответствующем растворителе до требуемой концентрации.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Суспензии должны

быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях, например, при производстве суспензий для парентерального применения, суспензий для применения в форме капель глазных и др., должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Суспензии должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Суспензия, предназначенной для парентерального применения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Капли глазные, представляющей собой суспензию, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Суспензия, предназначенной для ингаляционного применения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Лекарственные формы, представляющие собой порошки, таблетки, гранулы, лиофилизаты, концентраты, гели, пасты, предназначенные для приготовления суспензий, должны отвечать соответствующим общим фармакопейным статьям: [2.5.1.24](#). Порошки, [2.5.1.34](#). Таблетки, [2.5.1.4](#). Гранулы, [2.5.1.14](#). Лيوфилизаты, [2.5.1.12](#). Концентраты, [2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы.

Описание. Суспензии характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативной документации по качеству. После встряхивания суспензия должна представлять собой жидкость с однородно распределенными в ней частицами.

pH. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Размер частиц. При отсутствии другого обоснования, испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.25](#). Определение размера частиц в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах.

Проходимость через иглу. Испытание проводят для суспензий, предназначенных для парентерального применения в соответствии с методикой, указанной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Если не указано другое в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу 0,8 мм x 40 мм.

Седиментационная устойчивость. Испытание проводят по следующей методике. Лекарственный препарат тщательно взбалтывают и переносят из флакона (или другой упаковки, указанной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству) в мерный цилиндр или стеклянную пробирку. Флакон (или другую соответствующую упаковку) также осматривают. Для осмотра полимерного флакона его разрезают на части. На дне и стенках флакона (упаковки) не должно наблюдаться агрегатов и агломератов частиц дисперсной фазы.

Для суспензий, предназначенных для парентерального применения и для приема внутрь, время ресуспендирования должно быть не более 1 мин, для суспензий, предназначенных для

применения в форме капель глазных рекомендуемое время ресуспендирования - не более 30 с.

Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение времени, необходимого для осуществления приема (введения) лекарственного препарата. Как правило, для суспензий, предназначенных для парентерального применения, для приема внутрь, для применения в форме капель глазных, оно должно быть не менее 2 мин.

Испытание не применяют для восстановленных суспензий для приема внутрь в однодозовых упаковках.

Вязкость. При отсутствии другого обоснования, если в состав лекарственного препарата входят вещества, увеличивающие вязкость суспензии, испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.10](#). Метод ротационной вискозиметрии и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для суспензий в однодозовых упаковках, за исключением суспензий для наружного и местного применения, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Однородность массы доз. Испытание проводят для суспензий для приема внутрь в многодозовых упаковках в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.12](#). Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки.

Извлекаемый объем. Испытание проводят для суспензий для приема внутрь в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.16](#). Извлекаемый объем для жидких лекарственных форм для приема внутрь.

Испытание не применяют для суспензий в однодозовых упаковках, если проводят испытание по показателю Однородность дозированных единиц.

Масса (объем) содержимого упаковки. Испытание проводят для всех суспензий, за исключением суспензий для приема внутрь, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

205010034-2022

2.5.1.34. Таблетки

Таблетки - твердая дозированная лекарственная форма, содержащая одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ и получаемая путем прессования порошков или гранул или другим подходящим способом.

Таблетки обычно представляют собой прямые круглые цилиндры с плоской или двояковыпуклой верхней и нижней поверхностью, цельными краями. Таблетки могут иметь и иную форму, например, овальную, многоугольную и др. Возможно наличие фаски.

Наличие оболочки, скорость и характер высвобождения действующего вещества, способ получения, способ применения таблеток и путь введения определяют классификационное деление таблеток на группы.

Различают таблетки без оболочки (таблетки) и таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки без оболочки (таблетки) - однослойные таблетки, полученные однократным прессованием частиц, или многослойные таблетки, состоящие из концентрических или параллельных слоев, полученные последовательным прессованием частиц различного состава. Используемые вспомогательные вещества специально не предназначены для высвобождения

действующего вещества в желудочно-кишечном тракте. На разломе при рассматривании под лупой видна та или иная относительно однородная структура (однослойные таблетки) или послойная структура (многослойные таблетки), но не признаки оболочки.

Таблетки, покрытые оболочкой - таблетки, покрытые одним или несколькими слоями смеси различных веществ, предназначенные для приема внутрь. В зависимости от состава и способа нанесения различают дражированное, пленочное и прессованное покрытия. На разломе при рассматривании под лупой видно ядро, окруженное одним или несколькими сплошными слоями различной структуры.

Если оболочка представляет собой тонкое полимерное покрытие массой до 10%, используют термин "таблетки, покрытые пленочной оболочкой".

По скорости и характеру высвобождения выделяют таблетки с обычным и модифицированным высвобождением.

Оболочка может быть защитной или обеспечивать разрушение таблетки в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, или регулировать время высвобождения действующих веществ.

Таблетки кишечнорастворимые - таблетки с отсроченным высвобождением (отложенным), устойчивые к воздействию желудочного сока (гастрорезистентные) и высвобождающие действующее вещество (вещества) в кишечном соке.

Таблетки с модифицированным высвобождением - таблетки, покрытые оболочкой и без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества и (или) полученные по особой технологии, которые позволяют регулировать скорость и (или) время и (или) место высвобождения действующего вещества.

Модифицированное (нестандартное) высвобождение может быть пролонгированным (замедленным непрерывным), отсроченным (отложенным), пульсирующим (прерывистым) и ускоренным.

Таблетки с пролонгированным высвобождением - таблетки, покрытые оболочкой или без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать замедленное непрерывное высвобождение действующих веществ. Пролонгация высвобождения может быть достигнута при использовании:

- специального покрытия таблеток;
- технологии создания многослойных таблеток;
- технологии создания таблеток с нерастворимым каркасом;
- иных способов иммобилизации действующих веществ на инертном носителе.

Таблетки с пульсирующим высвобождением - таблетки с периодическим высвобождением действующего вещества.

Таблетки с ускоренным высвобождением - таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества и (или) полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать увеличение скорости высвобождения действующего вещества.

По способу применения разделяют:

- таблетки, которые проглатывают целыми;

- таблетки жевательные;

- таблетки, применяемые после предварительного приготовления на их основе жидких лекарственных форм. В этом случае различают таблетки растворимые, диспергируемые, шипучие;

- таблетки для применения в полости рта: таблетки подъязычные (сублингвальные), защечные (транsbукаральные), для рассасывания;

- таблетки, диспергируемые в полости рта;

- таблетки для имплантации;

- таблетки для ингаляций;

- таблетки вагинальные;

- таблетки-лиофилизат.

Таблетки жевательные - таблетки, которые необходимо разжевать до проглатывания.

Таблетки растворимые - таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, которые растворяют в подходящем растворителе (преимущественно в воде) перед применением; полученный раствор может быть слабо опалесцирующим.

Таблетки шипучие - таблетки без оболочки, содержащие вещества кислого и основного характера (карбонаты или гидрокарбонаты), которые быстро реагируют в воде с выделением углерода диоксида; они предназначены для растворения или диспергирования в воде непосредственно перед применением.

Таблетки диспергируемые - таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, диспергируемые в соответствующем растворителе (преимущественно в воде) перед применением с образованием суспензии.

Также различают таблетки для приготовления растворов, суспензий и паст для парентерального/местного/наружного применения.

Таблетки для применения в полости рта - обычно таблетки без оболочки, полученные по специальной технологии с целью высвобождения действующего вещества или веществ в полости рта и обеспечения местного или системного действия (таблетки подъязычные, защечные, для рассасывания).

Таблетки подъязычные (сублингвальные) - таблетки, помещаемые под язык с целью получения системного действия.

Таблетки защечные (транsbукаральные) - таблетки, помещаемые в щечный карман с целью получения системного действия.

Таблетки для рассасывания - таблетки, помещаемые в полость рта для последующего рассасывания обычно для получения местного действия. Состав таблеток обеспечивает медленное высвобождение действующих веществ.

Таблетки, диспергируемые в полости рта - таблетки, которые помещают в полость рта, где они быстро диспергируются до проглатывания.

Таблетки для имплантации - стерильные таблетки, получаемые путем прессования, предназначенные для имплантации, обычно подкожной, с целью оказания местного или системного действия в течение продолжительного периода времени.

Таблетки для ингаляций - таблетки, образующие пары при добавлении в горячую воду или при помощи соответствующего устройства (например, ингалятора), предназначенные для вдыхания с целью оказания местного действия.

Таблетки вагинальные - таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, предназначенные для вагинального применения, обычно для оказания местного действия.

Таблетки-лиофилизат - твердая лекарственная форма, получаемая путем лиофилизации в виде пористой массы, имеющей форму таблетки и предназначенная для помещения в полость рта, где происходит быстрое высвобождение действующих веществ при контакте со слюной перед проглатыванием.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Наиболее распространенным методом производства таблеток является метод прессования (прямое прессование или с применением влажного или сухого гранулирования), реже используется формование и лиофилизация. Формованные таблетки производят под низким давлением из увлажненной порошковой массы путем ее втирания в специальные формы или формовки расплавленной массы. Таблетки-лиофилизаты производят путем лиофилизации жидкостей или гелей, содержащих действующие вещества. Таблетки, полученные способом лиофилизации, быстро растворяются, будучи помещенными в полость рта, или их растворяют в воде перед применением.

В зависимости от технологии производства, способа применения таблеток, физико-химических свойств действующих веществ, их дозировки, скорости и характера высвобождения применяют различные вспомогательные вещества в соответствии с их назначением.

Разбавители используют для обеспечения необходимой массы таблетки, если в состав входит малое количество действующего вещества (или веществ). К этой группе относятся глюкоза (декстроза), крахмал, кальция гидрофосфат, кальция карбонат, лактозы моногидрат, магния карбонат, сорбит (сорбитол), микрокристаллическая целлюлоза, маннит (маннитол) и др.

Разрыхлители (дезинтегранты) включают в состав таблеток с целью обеспечения их распадаемости. К ним относятся набухающие разрыхлители: поперечно-сшитый повидон, алгиновая кислота и ее натриевая и калиевая соли, крахмал (в том числе химически модифицированный), метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), кроскармеллоза, кросповидон, мальтоза, микрокристаллическая целлюлоза; газообразующие разрыхлители: твердые органические кислоты в сочетании с карбонатами или гидрокарбонатами и смачивающие - поверхностно активные вещества.

Связующие вещества вводят для обеспечения прочности гранул и таблеток. С этой целью используют крахмальный клейстер, желатин, сахарозу, натрия алгинат, гели алгиновой кислоты, природные камеди, макрогол, производные целлюлозы, повидон, повидон-винилацетат (коповидон) и др.

Вещества, способствующие скольжению, препятствуют прилипанию к пресс-инструменту, оказывают смазывающее действие, улучшают текучесть таблетлируемых смесей. К ним относятся крахмал, тальк, аэросил (кремния диоксид коллоидный), каолин, обезжиренный молочный порошок, макрогол, полисорбат, стеариновая кислота и ее кальциевая и магниевая соли, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат и др. Они замедляют скорость распадаемости таблетки и растворения действующего вещества, поэтому не рекомендуется превышать содержание полисорбата-80, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата более чем на 1%, талька - на 3%, аэросила - на 10% от массы таблетки.

В состав жевательных таблеток в качестве вспомогательных веществ обычно входят маннит

(маннитол), сорбит (сорбитол), сахароза и др.

Для нанесения оболочек могут быть использованы различные вспомогательные вещества, условно подразделяющиеся на следующие группы: адгезивные вещества, обеспечивающие прилипание материалов покрытия оболочки к ядру таблетки - сахарный сироп, магния оксид; вещества, создающие каркасы - сахароза, тальк, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), этилцеллюлоза; пластификаторы, которые придают покрытиям свойства пластичности - растительные масла, метилцеллюлоза, карбоксиметил-целлюлоза (кармеллоза), полисорбат и др.; вещества, придающие покрытиям свойства влагостойкости - аэросил (кремния диоксид коллоидный), шеллак, полиакриловые смолы и др.; красители и корригенты вкуса и запаха.

Корригенты вкуса, ароматизаторы и красители используют для улучшения внешнего вида таблеток и придания им необходимого вкуса и запаха, маркировки дозы, а также идентификации препарата.

При нанесении оболочки методом наращивания используют гуммиарабик (акация камедь), желатин, сахарный сироп, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), крахмал, метилцеллюлозу, муку пшеничную, кальция стеарат, кальция карбонат, натрия алгинат, тальк, магния оксид и др.

В состав пленочных оболочек входят такие вещества, как гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза), карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), ацетилфталилцеллюлоза (целлацефат), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), сополимеры метакриловой кислоты и ее эфиров, макрогол, повидон, желатин и др.

Для получения прессованных покрытий используют сахарозу, лактозу, крахмал, муку пшеничную, стеариновую кислоту и др.

Вещества, используемые для покрытия таблеток, обычно наносят в виде растворов или суспензий в условиях, позволяющих растворителю испариться. В качестве растворителей используют воду очищенную, этанол, ацетон, хлороформ, аммиак, хлороводородную кислоту и др.

Технология производства таблеток должна обеспечивать необходимую устойчивость таблеток к истиранию и механическую прочность.

Деление таблеток. На таблетки может(гут) наноситься риска(и), позволяющая(ие) делить их на части для облегчения приема лекарственного препарата или соответствия дозировке. В последнем случае целесообразность деления таблетки требует оценки и разрешения уполномоченного органа. Для обеспечения точности получения пациентом назначенной дозы при разработке лекарственного препарата должна оцениваться эффективность риски(ок) по однородности массы разделенных частей. Каждая разрешенная доза должна проверяться с использованием следующего испытания.

Разламывают вручную 30 произвольно отобранных таблеток. Одну часть каждой таблетки используют для испытания, а другую часть отбрасывают. Взвешивают по отдельности каждую из 30 частей и рассчитывают среднюю массу. Таблетки выдерживают испытание, если масса не более одной части выходит за пределы от 85% до 115% от средней массы.

Таблетки не выдерживают испытания, если масса более одной части выходит за указанные пределы или если масса одной части выходит за пределы от 75% до 125% от средней массы.

ИСПЫТАНИЯ

Таблетки должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Лекарственные препараты, выпускаемые в лекарственной форме Таблетки, предназначенной для приготовления лекарственных препаратов для парентерального применения в других лекарственных формах (растворов, суспензий), должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в лекарственной форме Таблетки, предназначенной для приготовления капель глазных, должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Описание. Таблетки характеризуют, отмечая внешний вид (форму, поверхность, обозначения на поверхности и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Оценку внешнего вида таблеток осуществляют при осмотре невооруженным глазом 20 таблеток. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, если не обосновано иное. На поверхности таблетки могут быть нанесены штрихи, риски для деления, надписи и другие обозначения. Для таблеток диаметром 9 мм и более рекомендуется наличие риски.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата. Если предусмотрено испытание на однородность дозированных единиц для всех действующих веществ, то контроль однородности массы не требуется.

Однородность массы таблеток, покрытых оболочкой обеспечивается в рамках контроля технологического процесса.

Устойчивость таблеток к раздавливанию и истираемость таблеток. Испытание проводят в соответствии с требованиями общих фармакопейных [статей 2.1.9.7](#). Устойчивость таблеток к раздавливанию, [2.1.9.6](#). Истираемость таблеток в рамках контроля технологического процесса производства таблеток.

Распадаемость. Таблетки без оболочки должны выдерживать испытание на распадаемость в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству в качестве жидкой среды используют воду Р. Таблетки должны распадаться в течение 15 мин, если не указано иначе в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Таблетки, покрытые оболочкой, должны выдерживать испытание на распадаемость в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству в качестве жидкой среды используют воду Р. Таблетки, покрытые оболочкой должны распадаться в течение 60 мин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой в течение 30 мин, если не указано иначе в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Для кишечнорастворимых таблеток (покрытых оболочкой) испытание на распадаемость проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул в 2 этапа со следующими изменениями. В качестве жидкой среды на первом этапе используют 0,1 М хлороводородную кислоту. Время устойчивости таблеток в кислой среде может зависеть от их состава, но не должно быть менее 1 ч и более 3 ч. Таблетки не должны распадаться и обнаруживать признаки растрескивания и размягчения. На втором этапе кислоту заменяют

фосфатным буферным раствором с pH 6,8 Р. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, то в буферном растворе таблетки должны распадаться в течение 1 ч. Может быть использован буферный раствор с pH 6,8 с добавлением порошка панкреатина (например, 0,35 г порошка панкреатина Р на 100 мл буферного раствора).

Применение дисков может быть предусмотрено в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Таблетки диспергируемые и таблетки растворимые должны распадаться в течение 3 мин. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул. В качестве жидкой среды используют воду Р с температурой от 15 °С до 25 °С.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, должны распадаться в течение 3 мин. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул. В качестве жидкой среды используют воду Р.

Таблетки-лиофилизат. 1 таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды Р при температуре от 15 °С до 25 °С. Время распадаемости не должно превышать 3 мин. Испытание повторяют на 5 других таблетках. Таблетки удовлетворяют требованиям, если все 6 таблеток распались.

Таблетки для применения в полости рта (таблетки подъязычные, защечные, для рассасывания). Проводят испытание в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.1](#). Распадаемость таблеток и капсул. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству в качестве жидкой среды используют воду Р. Время распадаемости приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. В ряде случаев дополнительно нормируют время, в течение которого таблетка не должна распадаться.

Таблетки вагинальные. За исключением таблеток пролонгированного действия, испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.2](#). Распадаемость суппозиторий и вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул. Если не указано иначе в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, время распадаемости таблеток не должно превышать 30 мин.

Таблетки шипучие должны распадаться или растворяться в течение 5 мин. 1 таблетку помещают в стакан, содержащий 200 мл воды Р при температуре от 15 °С до 25 °С, при этом начинают выделяться пузырьки газа. Таблетка считается распавшейся или растворившейся, если после прекращения выделения пузырьков газа вокруг нее или ее фрагментов, таблетка или растворилась, или диспергировалась в воде, и агломераты частиц отсутствуют. Тест повторяют на 5 других таблетках.

Растворение. Испытание проводят для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ одним из способов, описанных в общей фармакопейной [статье 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Если в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству предусмотрено определение растворения, испытание на распадаемость таблеток не является обязательным.

Для таблеток с модифицированным высвобождением проводят испытание, подтверждающее соответствующее высвобождение действующего вещества.

Для кишечнорастворимых таблеток, при отсутствии другого обоснования, проводят испытание, подтверждающее отсроченное высвобождение необходимого количества действующего вещества в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.3](#). Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм.

Степень диспергирования. Испытание проводят для диспергируемых таблеток. 2 таблетки помещают в колбу, содержащую 100 мл воды Р, и перемешивают до полного диспергирования. Должна образоваться однородная суспензия, проходящая через сито с номинальным размером отверстий 710 мкм.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание проводят в тех случаях, когда содержание воды может влиять на свойства действующего вещества, стабильность препарата и т.д. Испытание обязательно для таблеток, полученных способом лиофилизации. Определение проводят в соответствии с общей фармакопейными [статьями 2.1.2.31](#). Потеря в массе при высушивании или [2.1.5.12](#). Вода: Определение полумикрометодом.

Остаточные органические растворители. Таблетки, если применимо, должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.3.2.0](#). Остаточные органические растворители.

Норму содержания органического растворителя приводят в мкг/таблетку, исходя из предельно допустимой суточной дозы растворителя и из максимальной суточной дозы препарата.

Однородность дозированных единиц. Таблетки должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц, если нет других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Количественное определение. Для испытания берут навеску растертых таблеток (не менее 20 шт). Если измельчение таблетки может повлечь за собой разложение действующего вещества или затруднено получение однородно измельченного порошка, проводят испытание на целой таблетке или таблетках. В этом случае рекомендуется использовать не менее 10 таблеток.

За результат количественного определения может быть принято среднее значение, полученное в испытании на однородность дозирования.

205010035-2022

2.5.1.35. Тампоны лекарственные

Тампоны лекарственные - лекарственная форма, предназначенная для введения в естественные отверстия тела на ограниченный период времени, состоящая из мягкого волокнистого материала, пропитанного активной фармацевтической субстанцией (субстанциями) с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

В зависимости от пути введения и способа применения различают следующие виды тампонов лекарственных:

- тампоны лекарственные вагинальные - тампоны лекарственные, предназначенные для введения во влагалище;

- тампоны лекарственные ректальные - тампоны лекарственные, предназначенные для введения в прямую кишку;

- тампоны лекарственные ушные - тампоны лекарственные, предназначенные для введения в наружный слуховой проход;

- тампоны лекарственные для ингаляций - тампоны лекарственные, как правило, помещаемые в соответствующие аппликаторы цилиндрической формы с закругленным концом и отверстием, предназначенные для ингаляций через носовые ходы.

Тампоны лекарственные вагинальные и тампоны лекарственные ушные предназначены для оказания местного действия, тампоны лекарственные ректальные и тампоны лекарственные для

ингаляций - для оказания системного действия.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Тампоны лекарственные производят из тканых и нетканых природных и синтетических гипоаллергенных материалов (например, производных целлюлозы, коллагена, силикона и др.), которым придают необходимую форму и размер и пропитывают композицией активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

При производстве, упаковке, хранении и дистрибуции тампонов лекарственных должны быть приняты соответствующие меры по обеспечению необходимой микробиологической чистоты.

ИСПЫТАНИЯ

Тампоны лекарственные, помещенные в аппликатор, должны быть извлечены из аппликатора перед проведением испытаний.

Тампоны лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Тампоны лекарственные характеризуют, отмечая форму, цвет, геометрические размеры в миллиметрах с указанием запаха (при наличии) в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

pH. Испытание проводят потенциометрически в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH должно находиться в диапазоне значений, приемлемых для обозначенного пути введения и способа применения лекарственного препарата в лекарственной форме Тампоны лекарственные. Методику пробоподготовки образца лекарственного препарата для проведения испытания и требования приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Испытание не применяют для тампонов лекарственных для ингаляций.

Однородность массы. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата согласно указаниям в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание на однородность дозированных единиц для всех действующих веществ.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010036-2022

2.5.1.36. Шампунь лекарственный

Шампунь лекарственный - жидкая или мягкая, легко вспениваемая лекарственная форма, содержащая действующие и вспомогательные вещества, в том числе поверхностно-активные вещества, предназначенная для наружного применения путем нанесения на волосы и кожу головы человека, на кожно-волосистой покров животного и последующего смывания водой.

Шампунь лекарственный по типу дисперсной системы могут быть гомогенными (растворы), гетерогенными (суспензии, эмульсии), а также являться комбинированными дисперсными

системами.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Как правило, шампуни лекарственные получают растворением активных фармацевтических субстанций в воде очищенной с добавлением поверхностно-активных веществ и других вспомогательных веществ: загустителей, стабилизаторов, консервантов, регуляторов pH, ароматизаторов, красителей, кондиционирующих веществ и др.

Если активная фармацевтическая субстанция не растворяется в воде очищенной, то ее вводят в состав лекарственного препарата в виде суспензии или эмульсии.

Помимо воды очищенной, как соразтворитель и (или) солюбилизатор, может быть использован этанол.

В процессе производства шампуней лекарственных суспензионного и комбинированного типа, должен быть обеспечен необходимый размер частиц дисперсной фазы.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственных форм Шампуни лекарственные должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Шампуни лекарственные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Описание шампуня лекарственного, его консистенцию, цвет, запах (при наличии) приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH должно находиться в диапазоне от 5,0 до 8,0, если другое не указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Вязкость. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.8](#). Вязкость и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Испытание не является обязательным, если предусмотрено проведение испытания шампуня лекарственного по показателю Вязкость.

Пенообразующая способность. Испытание допускается проводить в рамках контроля технологического процесса производства шампуней лекарственных.

Определение проводят на приборе Росс-Майлса (рисунок 2.5.1.36.-1) или аналогичном приборе. Прибор Росс-Майлса закреплен на штативе (6), состоит из мерного цилиндра с ценой деления 2 мм (4), помещенного в водяную рубашку (3), снабженную двумя выводами для соединения с термостатом (1) и пипетки, соединенной с калиброванной трубкой (5). Цилиндр сверху закрыт пробкой, которая имеет два отверстия: одно для ввода наконечника стеклянной пипетки (5), второе - для отвода воздуха. Стеклянная пипетка (рисунок 2.5.1.36.-2) соединена с калиброванной трубкой из стекла или нержавеющей стали.

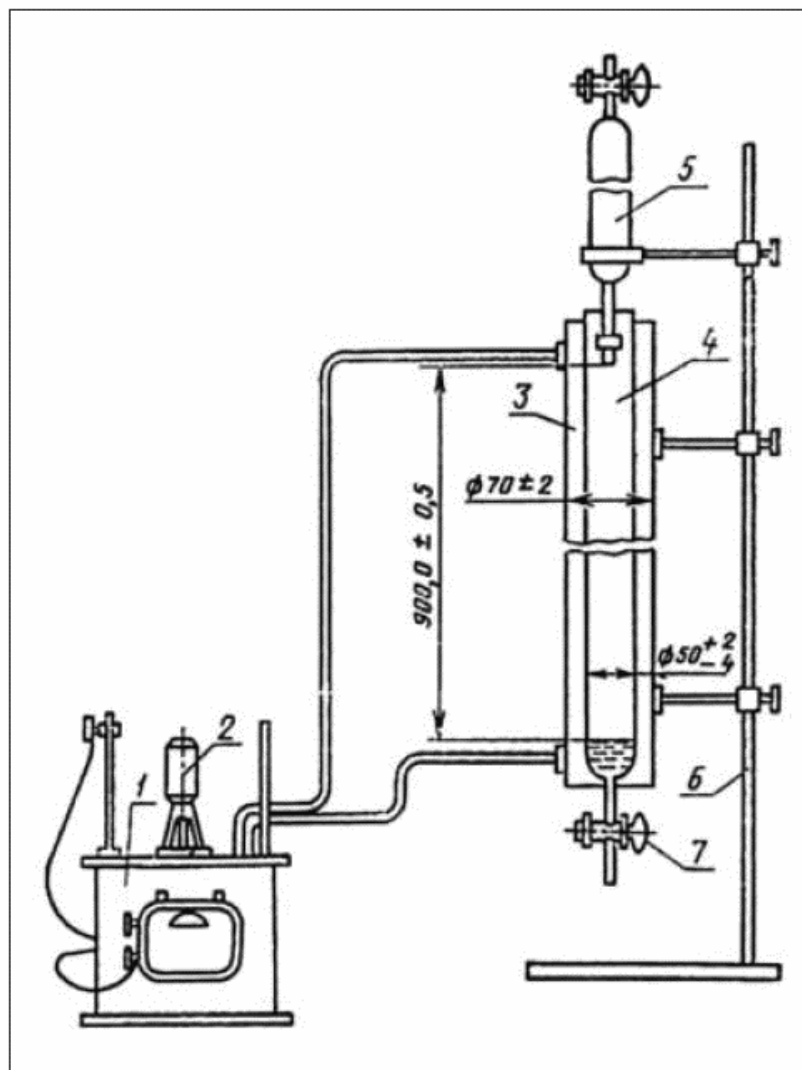


Рисунок 2.5.1.36.-1. - Прибор Росс-Майлса. 1 - термостат, 2 - насос, 3 - водяная рубашка, 4 - мерный цилиндр, 5 - стеклянная пипетка, 6 - штатив. Размеры указаны в миллиметрах.

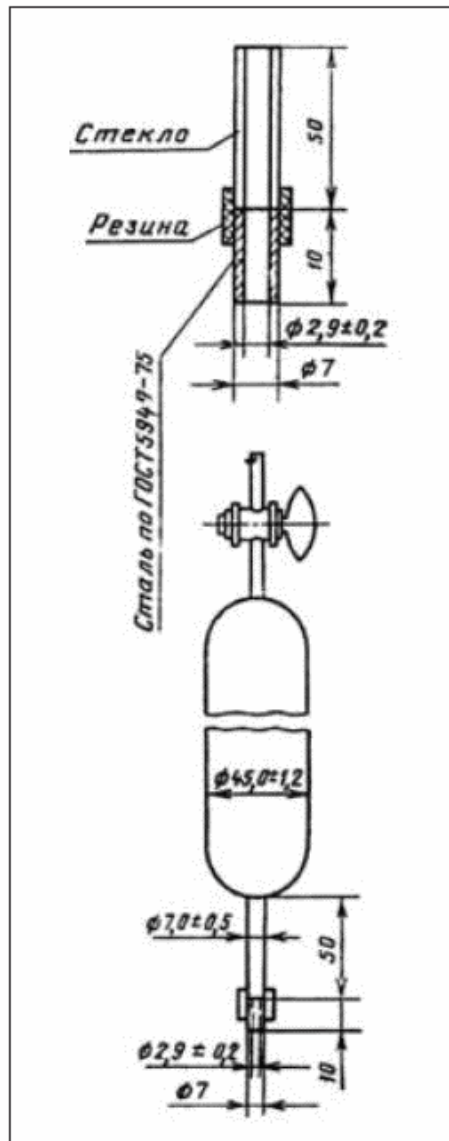


Рисунок 2.5.1.36.-2. - Стеклопипетка. Размеры указаны в миллиметрах.

Измерение проводят при температуре $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$ водного раствора шампуня лекарственного с массовой долей шампуня 0,5%.

Для проведения испытания отбирают 9 образцов лекарственного препарата, содержимое которых соединяют вместе, тщательно перемешивают и сокращают до средней пробы массой 1 кг.

Приготовление испытуемого раствора. Навеску шампуня, соответствующую 5 г действующего вещества, взятую с погрешностью $\pm 0,01$ г, отбирают от средней пробы, помещают в стакан и растворяют в 50 - 60 мл воды с заданной жесткостью и перемешивают до полного растворения (для шампуней суспензионного и комбинированного типа - до полного ресуспендирования). Полученный раствор помещают в мерную колбу или цилиндр, доводят объем раствора до 1000 мл водой с заданной жесткостью и перемешивают, избегая пенообразования.

Приготовление раствора проводят при температуре испытания с допустимым отклонением $\pm 5 ^\circ\text{C}$. Раствор готовят не позднее, чем за 30 мин и не ранее чем за 2 ч до испытания.

Приготовление воды с заданной жесткостью. 8,5 мл раствора А и 1,5 мл раствора Б

разбавляют каждый в отдельности водой очищенной Р, полученной методом дистилляции, до объема 450 мл, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят водой очищенной Р, полученной методом дистилляции, до метки и перемешивают.

1. Приготовление раствора А. 40 г кальция хлорида ($\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят водой очищенной Р, полученной методом дистилляции, до метки.

2. Приготовление раствора Б. 44 г магния сульфата ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят водой очищенной Р, полученной методом дистилляции, до метки.

Для взятия навесок безводных солей необходимо проводить соответствующий пересчет.

Проведение испытания. Подготавливают для испытания прибор Росс-Майлса или аналогичный, доводя до температуры $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ жидкость в рубашке с помощью термостата. Одновременно 300 мл испытуемого раствора доводят до температуры $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$. Из этого количества отбирают 50 мл раствора, наливают в мерный цилиндр с внутренним диаметром 50 мм по стенке так, чтобы не образовалась пена. Через 10 мин с помощью резиновой груши вводят в пипетку 200 мл испытуемого раствора таким образом, чтобы не образовалась пена. Пипетку с раствором закрепляют в штативе так, чтобы ее выходное отверстие находилось на расстоянии 900 мм от уровня жидкости в цилиндре и обеспечивало попадание струи в центр жидкости. Затем открывают кран пипетки. По истечении раствора из пипетки включают секундомер и через 30 с измеряют высоту образовавшегося столба пены в миллиметрах ($H_{0\text{изм}}$). Затем, через 5 мин измеряют высоту образовавшегося столба пены в миллиметрах ($H_{5\text{изм}}$).

Если уровень столба пены имеет неровную поверхность, то за высоту столба пены принимают среднее арифметическое замеров максимальной и минимальной высоты пены.

Перед каждым новым определением мерный цилиндр промывают водой очищенной Р, полученной методом дистилляции.

Разница между внутренним диаметром мерного цилиндра отдельных приборов оказывает влияние на высоту образовавшегося столба пены, поэтому для каждого прибора необходимо установить поправочный коэффициент, при помощи которого пересчитывают все полученные при измерениях значения на значения, отвечающие высоте столба пены, точно измеренной прибором с внутренним диаметром цилиндра 50 мм.

Поправочный коэффициент вычисляют по формуле:

$$K = \frac{D^2}{2500},$$

где: D - фактический внутренний диаметр цилиндра испытуемого прибора, мм;

2500 = 50^2 - внутренний диаметр цилиндра стандартного прибора в квадрате.

Пенообразующую способность (H_0 и H_5) в мм вычисляют по формулам:

$$H_0 = H_{0\text{изм}} \cdot K,$$

где: $H_{0\text{изм}}$ - начальная высота столба пены, измеренная данным прибором, в миллиметрах;

K - поправочный коэффициент.

$$H_5 = H_{5\text{изм}} \cdot K,$$

где: $H_{5\text{изм}}$ - высота столба пены по истечении 5 мин, измеренная данным прибором, в миллиметрах;

K - поправочный коэффициент.

Устойчивость пены (Y) вычисляют по формуле:

$$Y = \frac{H_5}{H_0},$$

где: H_0 и $H_{5\text{изм}}$ - скорректированные высоты столба пены (начальная и по истечении 5 мин), в миллиметрах.

Пенообразующую способность определяют по высоте столба пены в миллиметрах, измеренной через 30 с, а устойчивость пены определяют по высоте столба пены, измеренной через 5 мин.

За окончательный результат испытаний принимают среднее арифметическое результатов трех определений, допустимые расхождения между которыми не должны превышать 10 мм.

Требования по пенообразующей способности и устойчивости пены приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Седиментационная устойчивость. Испытание проводят для шампуней лекарственных суспензионного и комбинированного типа в соответствии с методикой, указанной в общей фармакопейной [статье 2.5.1.33](#). Суспензии. Время ресуспендирования должно составлять не более 30 с, если не указано другое в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

205010037-2022

2.5.1.37. Экстракты

Экстракты - лекарственная форма, представляющая собой концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья, реже из сырья животного происхождения.

По консистенции различают:

- экстракты сухие (*Extracta sicca*) - порошкообразные массы, обладающие свойством сыпучести, с потерей в массе при высушивании не более 5%, если иное не указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству;

- экстракты густые (*Extracta spissa*) - вязкие массы с потерей в массе при высушивании не более 25%, если иное не указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству;

- экстракты жидкие (*Extracta fluida*) - густые, подвижные, иногда маслянистые жидкости.

Экстракты-концентраты - экстракты различной консистенции, стандартизованные по отношению к лекарственному растительному сырью в определенных соотношениях, например: 1:1 или 1:2. Экстракты-концентраты преимущественно используют для получения настоев и отваров, заменяя в указанных соотношениях лекарственное растительное сырье.

По используемому экстрагенту различают:

- экстракты водные, полученные с использованием в качестве экстрагента воды очищенной;
- экстракты спиртовые, полученные с использованием в качестве экстрагента этанола различных концентраций;
- экстракты масляные, полученные с использованием в качестве экстрагента растительного масла;
- экстракты, полученные с использованием различных органических экстрагентов (четырёххлористого углерода, дихлорэтана и др.);
- экстракты, полученные последовательным экстрагированием лекарственного растительного сырья экстрагентами, в том числе различной полярности.

Экстракты могут быть получены на основе одного вида лекарственного растительного сырья (простые) и на основе смеси нескольких видов лекарственного растительного сырья (сложные, комплексные).

В зависимости от пути введения и способа применения различают экстракты для приема внутрь, для наружного применения, для местного применения.

Экстракт для приема внутрь - экстракт, предназначенный для приема внутрь (в том числе после разведения).

Экстракт для наружного применения - экстракт, предназначенный для наружного применения (в том числе после разведения).

Экстракт для местного применения - экстракт, предназначенный для местного применения (в том числе после разведения).

Экстракты могут использоваться как лекарственные растительные препараты, а также в качестве фармацевтических субстанций входят в состав других лекарственных препаратов, представляющих собой различные лекарственные формы, например: таблетки, капсулы, эликсиры, суппозитории, капли для приема внутрь и др.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Экстракты могут быть получены методами перколяции, реперколяции, мацерации, циркуляционной экстракции и другими подходящими валидированными методами.

Лекарственное растительное сырье, используемое для получения экстрактов, должно отвечать требованиям соответствующих частных фармакопейных статей и общих фармакопейных статей.

Вспомогательные вещества, используемые в качестве экстрагентов, должны быть разрешены к медицинскому применению.

В качестве одного из критериев оценки эффективности процесса экстракции может быть использован показатель экстрактивные вещества.

Экстракты жидкие после завершения процесса экстрагирования следует обязательно выдерживать при температуре не выше 10 °С в течение не менее 2 сут для осаждения балластных веществ, отделяемых фильтрованием, и получения прозрачной жидкости. В процессе хранения экстрактов жидких допускается образование незначительного осадка балластных веществ при условии отсутствия в нем биологически активных веществ.

При получении экстрактов сухих и густых их освобождают от балластных веществ добавлением к полученной вытяжке этанола, адсорбентов, кипячением вытяжки и другими способами с последующим фильтрованием.

В случае экстрактов густых очищенные извлечения сгущают выпариванием под вакуумом до требуемой консистенции.

Экстракты сухие получают высушиванием экстрактов густых или непосредственно из очищенной вытяжки с использованием методов, обеспечивающих максимальное сохранение действующих веществ: распыление, лиофилизация, сублимация и др.

При производстве экстрактов-концентратов предварительно полученные экстракты различной консистенции стандартизуют до требуемого содержания компонента или группы компонентов, как правило, путем разбавления вспомогательными веществами, например, декстрином и др.

Гигроскопичность экстрактов сухих уменьшают добавлением лактозы, аэросила и других вспомогательных веществ.

При получении лекарственных препаратов с использованием экстрактов густых разрешено применение растворов экстрактов густых (Extracta soluta) в соотношении 1:2 к исходному экстракту. В качестве растворителя используют смесь, состоящую из 6 частей воды очищенной, 3 частей глицерина и 1 части этанола. Растворы экстрактов густых применяют в двойном количестве, срок их хранения не должен превышать 15 сут.

На стадии получения экстракты спиртосодержащие жидкие должны выдерживать испытание на содержание метанола и 2-пропанола.

При получении экстрактов должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

ИСПЫТАНИЯ

Экстракты должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Экстракты характеризуют по консистенции, отмечая цвет, запах (при наличии). Для жидких экстрактов, при необходимости, отмечают наличие опалесценции, возможность образования осадка при хранении и др.

Потеря в массе при высушивании или Вода. Испытание для экстрактов густых и сухих проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.8.16](#). Потеря в массе при высушивании экстрактов и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Испытание для экстрактов сухих проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.5.12](#). Вода: определение полумикрометодом и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Этанол. Испытание проводят для спиртосодержащих экстрактов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.8](#). Содержание этанола и требованиями по содержанию спирта этилового, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Тяжелые металлы. К 1 мл жидкого экстракта или 1 г густого или сухого экстракта прибавляют 1 мл серной кислоты концентрированной Р, осторожно сжигают и прокаливают при температуре

600 °С. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора аммония ацетата Р 615 г/л, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды Р и доводят фильтрат водой Р до объема 100 мл; 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы (общая фармакопейная [статья 2.1.4.8](#). Тяжелые металлы, метод А, с использованием раствора натрия сульфида Р1 и стандартного раствора свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р).

Допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать 100 ppm (Pb²⁺) при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье.

Сухой остаток. Испытание проводят для жидких экстрактов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.8.15](#). Сухой остаток экстрактов. Результат рассчитывают в массовых процентах (м/м) или граммах на литр. Содержание сухого остатка должно соответствовать пределам, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Кислотное число, пероксидное число, йодное число, число омыления. Испытание проводят для масляных экстрактов, если указано в частной фармакопейной статье, в соответствии с общими фармакопейными статьями: [2.1.5.1](#). Кислотное число, [2.1.5.5](#). Пероксидное число, [2.1.5.4](#). Йодное число, [2.1.5.6](#). Число омыления и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят для масляных экстрактов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Показатель преломления. Испытание проводят для масляных экстрактов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.6](#). Показатель преломления (индекс рефракции) и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Остаточные органические растворители. Испытание проводят для экстрактов, при производстве которых используют органические растворители, если указано в частной фармакопейной статье, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.3.2.0](#). Остаточные органические растворители и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье.

Метанол. Определение проводят для жидких экстрактов на стадии производственного процесса. Допускается содержание не более 0,05% (об/об) метанола, если другое не указано в частной фармакопейной статье.

205010038-2022

2.5.1.38. Эликсиры

Эликсиры - жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, представляющая собой спирто-водные извлечения из одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья и (или) смесь настоек и (или) экстрактов, с добавлением вспомогательных веществ (в том числе корригентов вкуса и запаха, антимикробных консервантов), а также с добавлением или без добавления других активных фармацевтических субстанций.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Эликсиры могут быть получены двумя способами. Один из них представляет собой экстракцию одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья этанолом определенной концентрации. Другой способ состоит в смешивании предварительно полученных спирто-водных извлечений из лекарственного растительного сырья, как правило, представляющих

собой настойки и (или) экстракты. Оба способа получения эликсиров предполагают добавление вспомогательных веществ и, при необходимости, активных фармацевтических субстанций, к полученному спирто-водному извлечению.

Обязательными компонентами эликсиров являются такие вспомогательные вещества как коррегенты вкуса, ароматизаторы и антимикробные консерванты. В качестве коррегентов вкуса и ароматизаторов в эликсиры могут быть добавлены сахара и (или) сахарный колер и (или) мед, сок; в качестве антимикробных консервантов используют метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, а также другие коррегенты вкуса, ароматизаторы, антимикробные консерванты и необходимые вспомогательные вещества, разрешенные для применения внутри.

На стадии производственного процесса лекарственных препаратов в лекарственной форме эликсиры должно осуществляться испытание на содержание метанола и 2-пропанола.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Эликсиры должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту.

Эликсиры, выпускаемые в многодозовой упаковке, должны быть снабжены средством дозирования (мерная ложка, мерный стаканчик, мерный колпачок, шприцевой дозатор и др.) для отмеривания предписанной дозы лекарственного препарата.

ИСПЫТАНИЯ

Эликсиры должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Эликсиры, как правило, представляют собой жидкость, имеющую характерный цвет и запах. Допускается наличие опалесценции; в ряде случаев, особенно в процессе хранения, возможно образование незначительного осадка.

Эликсиры характеризуют, отмечая внешний вид с указанием прозрачности или опалесценции, цвета и запаха (при наличии) в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству.

Этанол. Испытание проводят одним из методов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.8](#). Содержание этанола и требованиями по содержанию этанола, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.5](#). Относительная плотность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Допустимый интервал значений pH эликсира должен быть указан в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Тяжелые металлы. Испытание проводят для эликсиров, в состав которых входят спирто-водные извлечения, полученные экстракцией одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья этанолом. Если не указано другое в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, испытание проводят по следующей методике:

10 мл эликсира выпаривают в фарфоровой чашке на водяной бане досуха, прибавляют 1 мл серной кислоты Р, осторожно сжигают и прокаливают при температуре 600 °С. К полученному

остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора аммония ацетата Р 615 г/мл, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды Р и доводят фильтрат водой Р до объема 100 мл; 12 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы (общая фармакопейная [статья 2.1.4.8](#). Тяжелые металлы, метод А, с использованием раствора натрия сульфида Р1, стандартного раствора свинца ионов (1 ppm Pb²⁺) Р). Допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать 10 ppm (Pb²⁺).

Однородность массы доз. Испытание проводят для эликсиров, выпускаемых в многодозовой упаковке, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.12](#). Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки.

205010039-2022

2.5.1.39. Эмульсии

Эмульсии - жидкая лекарственная форма, представляющая собой гетерогенную двухфазную дисперсную систему с жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой.

Эмульсия, содержащая диспергированные частицы размером менее 1 мкм, представляет собой микрогетерогенную дисперсную систему.

Различают 2 основных типа эмульсий: "масло в воде" и "вода в масле".

В зависимости от пути введения и способа применения различают эмульсии для приема внутрь, для местного применения, для наружного применения, вагинальные, внутриматочные, ректальные, зубные, для гастроэнтерального введения, для промывания слухового прохода, для ингаляций, для парентерального применения, для применения в форме капель глазных, а также интрацестернальные, которые предназначены только для ветеринарного применения.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Эмульсии получают диспергированием эмульгатора с эмульгируемой жидкостью и дисперсионной средой.

При получении эмульсий в качестве масляной фазы используют масла растительного и животного происхождения, минеральные, эфирные масла и другие несмешивающиеся с водой жидкости.

Эмульгаторы вводят в состав эмульсий для обеспечения устойчивости.

Тип образующейся эмульсии определяется свойствами эмульгатора (его гидрофильно-липофильным балансом).

Эмульгаторы по типу образуемых эмульсий разделяют на гидрофильные, образующие эмульсии типа "масло в воде", и липофильные, образующие эмульсии типа "вода в масле".

Выбор эмульгатора и его количество зависит от природы и свойств эмульгатора и масла.

Активные фармацевтические субстанции вводят в состав эмульсий с учетом их физико-химических свойств: липофильные вещества растворяют в маслах, водорастворимые - в воде, нерастворимые вещества диспергируют и вводят в основу эмульсии.

В случае необходимости в состав эмульсии вводят antimicrobные консерванты.

Эмульсии могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленной лекарственной формы из

лиофилизатов, предназначенных для получения эмульсии путем диспергирования в соответствующем растворителе.

Эмульсии также могут быть получены в виде разбавленной лекарственной формы из концентратов, предназначенных для получения эмульсии после их разведения в соответствующем растворителе до требуемой концентрации.

При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы Эмульсии должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях, например, при производстве эмульсий для парентерального применения, эмульсий для применения в форме капель глазных и др., должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Эмульсии должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Эмульсия, предназначенной для парентерального применения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.2.3](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Капли глазные, представляющей собой эмульсию, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде лекарственной формы Эмульсия, предназначенной для ингаляционного применения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Лекарственные формы, представляющие собой лиофилизаты, концентраты, предназначенные для приготовления эмульсий, должны соответствовать общим фармакопейным статьям: [2.5.1.14](#). Лيوфилизаты, [2.5.1.12](#). Концентраты.

Описание. Эмульсии характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству. Эмульсия должна представлять собой однородную жидкость, в которой может наблюдаться расслоение, исчезающее после встряхивания.

pH. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. Значение pH указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Вязкость. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.8](#). Вязкость. Требования указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Плотность или Относительная плотность. Испытание проводят, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, одним из методов, описанных в общей фармакопейной [статье 2.1.2.5](#). Относительная плотность. Требования указывают в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Размер частиц. При отсутствии другого обоснования, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.25](#). Определение размера частиц в суспензиях, эмульсиях, мягких

лекарственных формах.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для эмульсий в однократных упаковках, за исключением эмульсий для наружного и местного применения, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Однородность массы доз. Испытание проводят для эмульсий для приема внутрь в многодозовых упаковках в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.12](#). Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки.

Извлекаемый объем. Испытание проводят для эмульсий для приема внутрь в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.16](#). Извлекаемый объем для жидких лекарственных форм для приема внутрь.

Испытание не применяют для эмульсий в однократных упаковках, если проводят испытание по показателю Однородность дозированных единиц.

Масса (объем) содержимого упаковки. Испытание проводят для всех эмульсий, за исключением эмульсий для приема внутрь, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

205010040-2022

2.5.1.40. Мягкие лекарственные формы

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на мягкие лекарственные формы, представляющие собой гели, кремы, линименты, мази, пасты.

Гели - мягкая лекарственная форма в виде коллоидной дисперсии, полученная путем гелеобразования с использованием специальных веществ.

Кремы - мягкая лекарственная форма в виде многофазной системы, состоящей из липофильной типа "вода/масло" и гидрофильной типа "масло/вода" фаз или множественной эмульсии.

Линименты - мягкая лекарственная форма для местного применения, обладающая свойством текучести при температуре тела.

Мази - мягкая лекарственная форма, состоящая из однофазной основы, в которой растворены или диспергированы твердые или жидкие действующие вещества.

Пасты - мягкая лекарственная форма, содержащая значительное количество (более 25%) тонкоизмельченных твердых веществ.

Мягкие лекарственные формы в зависимости от пути введения и способа применения могут быть для наружного применения, для местного применения, вагинальные, ректальные, назальные, ушные и др.

К мягким лекарственным формам для применения в полости рта относят гели гидрофильные, мази, кремы и пасты для нанесения на слизистую оболочку полости рта; линименты и гели периодонтальные; гели и пасты для нанесения на десны; гели зубные и стоматологические; пасты лекарственные стоматологические.

Гели (как правило, гидрофильные) и пасты могут быть для приема внутрь, а также могут быть использованы для приготовления суспензий для приема внутрь путем диспергирования гелей или паст в соответствующем растворителе.

Различают также мягкие лекарственные формы для введения в полости тела с помощью соответствующих аппликаторов: гели эндоцервикальные или линименты эндоцервикальные, предназначенные для введения в канал шейки матки, а гели уретральные - для введения в мочеиспускательный канал.

Гели интестинальные - гели, предназначенные для введения в кишечник (двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку) с помощью соответствующего устройства.

Гели трансдермальные - гели, предназначенные для нанесения на кожу с целью оказания системного действия за счет проникновения действующих веществ в кровоток через кожный барьер.

К лекарственным формам для ингаляций относят мази для ингаляций, представляющие собой мази, образующие пары при добавлении в горячую воду или при помощи соответствующего устройства (например, ингалятора), предназначенные для вдыхания с целью оказания местного действия.

К глазным лекарственным формам для офтальмологического применения относят мази глазные, кремы глазные и гели глазные, которые представляют собой стерильные лекарственные формы, предназначенные, как правило, для нанесения на слизистую оболочку глаза (конъюнктиву).

К лекарственным формам для парентерального применения относят гели для инъекций и гели для подкожного введения, представляющие собой стерильные гидрофильные гели, предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани и органы или для введения непосредственно под кожу.

По типу дисперсных систем мягкие лекарственные формы могут быть гомогенными (сплавы, растворы), гетерогенными (суспензионные, эмульсионные) и комбинированными.

В зависимости от основы выделяют мягкие лекарственные формы на:

- гидрофобной основе;
- гидрофильной основе;
- дифильной основе;
- эмульсионной основе;
- многофазной основе.

Упаковка мягких лекарственных форм может быть однодозовой и многодозовой.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Технология мягких лекарственных форм должна обеспечивать максимальное диспергирование и равномерное распределение действующих веществ в основе, а также необходимую консистенцию. Состав лекарственного препарата, выпускаемого в виде мягкой лекарственной формы, должен обеспечивать стабильность его физического состояния при хранении и применении.

Основу для мягких лекарственных форм следует выбирать с учетом назначения лекарственного препарата, эффективности, безопасности и биодоступности действующих веществ, совместимости компонентов лекарственного препарата, реологических свойств, стабильности в

течение срока годности.

Основы, используемые при производстве мягких лекарственных форм, подразделяются на:

- гидрофобные: жировые (липофильные), углеводородные, силиконовые и пр.;

- гидрофильные: гели высокомолекулярных углеводов и белков, гели неорганических веществ, гели синтетических высокомолекулярных соединений и др.;

- амфифильные: абсорбционные основы - безводные сплавы гидрофобных основ, эмульсионные основы типа "вода/масло", реже - основы типа "масло/вода" и др.

В качестве вспомогательных веществ для мягких лекарственных форм используют эмульгаторы типа "масло/вода" и "вода/масло", гелеобразователи, антимикробные консерванты, антиоксиданты, солюбилизаторы, вещества, повышающие температуру плавления и вязкость, гидрофобные растворители, воду и гидрофильные растворители, отдушки и дезодорирующие средства, регуляторы pH, красители, ароматизаторы и др.

Мази на гидрофобной основе приготовлены, как правило, на углеводородных основах и могут содержать другие гидрофобные вспомогательные вещества. В их состав может быть введено только незначительное количество воды или водных растворов.

Мази на эмульсионной основе могут абсорбировать большое количество воды и образуют эмульсии типа "вода/масло" или "масло/вода" в зависимости от природы эмульгатора.

Мази на гидрофильной основе смешиваются с водой и обычно состоят из смесей жидких и твердых полиэтиленгликолей. В состав таких основ могут быть введены липофильные вещества и эмульгаторы типа "масло/вода".

Кремы на гидрофобной эмульсионной основе приготовлены на основе эмульсии типа "вода/масло" или "масло/вода/масло", стабилизированной подходящими эмульгаторами.

Кремы на гидрофильной эмульсионной основе приготовлены на основе эмульсии типа "масло/вода" или "вода/масло/вода", стабилизированной подходящими эмульгаторами. К ним также относят коллоидные дисперсные системы, которые состоят из диспергированных в воде или в смешанных водно-гликолевых растворителях высших жирных спиртов или кислот, которые стабилизированы гидрофильными поверхностно-активными веществами.

Олеогели - гели, приготовленные на основах, состоящих из гидрофобного растворителя и липофильного гелеобразователя и др.

Гидрогели - гели, приготовленные на основах, состоящих из воды, гидрофильного смешанного или неводного растворителя и гидрофильного гелеобразователя.

Мягкие лекарственные формы выпускаются готовыми к применению, но в отдельных случаях гели и пасты могут быть приготовлены непосредственно перед применением из порошков, предназначенных для их приготовления.

При получении лекарственных препаратов в виде мягких лекарственных форм должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; в установленных случаях, например, при получении мягких лекарственных форм для парентерального применения, глазных лекарственных форм, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

Лекарственные препараты в виде назальных, ушных, ректальных, вагинальных и др. мягких лекарственных форм могут содержать в упаковке дополнительное устройство или аппликатор для введения лекарственного препарата.

ИСПЫТАНИЯ

Мягкие лекарственные формы должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать следующие испытания, характерные для конкретной мягкой лекарственной формы.

Восстановленные суспензии для приема внутрь, полученные с использованием гелей и паст, предназначенных для их получения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.33](#). Суспензии. В частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству указывают Время получения восстановленной лекарственной формы лекарственного препарата и, при необходимости, Описание полученной лекарственной формы.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде мягких лекарственных форм (мазей, кремов, гелей), предназначенных для офтальмологического применения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.3](#). Лекарственные препараты для офтальмологического применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде гелей, предназначенных для инъекций, для подкожного введения, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.4](#). Лекарственные препараты для парентерального применения.

Лекарственные препараты, выпускаемые в виде мазей для ингаляций, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.3.2](#). Лекарственные препараты для ингаляционного применения.

Описание. Мягкие лекарственные формы характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству.

Мягкие лекарственные формы должны быть однородными, не иметь прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегации частиц, фазового расслоения, коагуляции).

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для мягких лекарственных форм в однодозовых упаковках в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Размер частиц. Испытание проводят для мягких лекарственных форм гетерогенного и комбинированного типа, содержащих активную фармацевтическую субстанцию в виде твердой дисперсной фазы, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.25](#). Определение размера частиц в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах.

Металлические частицы. Испытание проводят для мазей глазных, упаковка которых представляет собой металлические тубы, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.27](#). Металлические частицы в мазях глазных.

Герметичность упаковки. Испытание проводят для мягких лекарственных форм в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.19](#). Определение герметичности упаковки.

pH. Испытание проводят в соответствии с методикой определения и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определяют значение pH мягкой лекарственной формы или pH водной вытяжки из мягкой лекарственной формы. Отсутствие данного показателя должно быть обосновано.

Кислотное число и пероксидное число. Испытание проводят для мягких лекарственных форм, в состав которых входят вещества, способные к гидролизу и окислению, если указано в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.5.1](#). Кислотное число и общей фармакопейной [статьей 2.1.5.5](#). Пероксидное число. Требования и методики определения приводят в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Масса содержимого упаковки. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

2.5.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

205020001-2022

2.5.2.1. Системы терапевтические интраруминальные

Системы терапевтические интраруминальные - лекарственная форма, представляющая собой систему доставки и специфического высвобождения действующего вещества (веществ) в течение определенного периода времени, предназначенная для введения жвачным животным в рубец (отдел многокамерного желудка жвачных).

Системы терапевтические интраруминальные вводят животным в рубец с помощью зонда или болюсодавателя. Они могут быть снабжены приспособлениями для удерживания в рубце и, как правило, представляют собой полимерные или металлические контейнеры, с размещенными в них таблетками или капсулами, содержащими дозированное количество действующего вещества (веществ). При поступлении рубцовой жидкости через отверстие (отверстия) контейнера происходит постепенное высвобождение в рубец действующего вещества (веществ), длительность которого может варьироваться от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от назначения, структуры и свойств терапевтической системы, обеспечивающей заданные параметры.

Системы терапевтические интраруминальные подразделяются на категории, предназначенные:

- для нахождения на поверхности рубцовой жидкости;
- для удержания на дне рубца.

По способу высвобождения действующего вещества (веществ) системы терапевтические интраруминальные подразделяются на:

- непрерывного высвобождения;
- прерывистого высвобождения.

Для непрерывного высвобождения действующего вещества (веществ) система терапевтическая интраруминальная должна обеспечивать высвобождение заданного количества действующего вещества (веществ) при определенной скорости в течение установленного промежутка времени.

Для прерывистого высвобождения система терапевтическая интраруминальная должна обеспечивать высвобождение заданного количества действующего вещества (веществ) через одинаковые или различные интервалы времени.

Эти эффекты достигаются за счет структуры и материалов системы терапевтической

инtrarуминальной, специфических химических, физических и физико-химических свойств подобранных материалов, в том числе их устойчивости к действию рубцовой жидкости, и состава вспомогательных веществ таблеток или капсул.

Обозначение дозировки действующего вещества (веществ) в системе терапевтической инtrarуминальной может быть указано как количество действующего вещества, высвобождаемого из лекарственной формы за определенный период времени, либо в массовых единицах или процентах.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Основным компонентом системы терапевтической инtrarуминальной является контейнер для лекарственного препарата с калиброванным отверстием (отверстиями), в которое может быть вставлена мембрана (мембраны), обеспечивающая, в том числе, запрограммированную (контролируемую) скорость высвобождения действующего вещества в течение определенного времени. Устройства доставки лекарственной формы к месту применения могут иметь различную форму, определяющую внешний вид системы.

При производстве системы терапевтической инtrarуминальной в качестве вспомогательных веществ используют биосовместимые полимерные материалы, в которые вводят действующее вещество (вещества). Введение в лекарственную форму действующего вещества на полимерном носителе при применении лекарственного препарата должно обеспечить пролонгирование его действия, контролируемое высвобождение действующего вещества из полимерной основы в заданном интервале времени и другие необходимые биофармацевтические параметры. Действующие и вспомогательные вещества, устройство доставки, материал упаковки должны быть совместимы между собой и с другими компонентами лекарственного препарата.

При производстве систем терапевтических инtrarуминальных принимаются меры по обеспечению заданных параметров дозирования и высвобождения действующего вещества (веществ) в рубец. Для этого должны быть подобраны: оптимальный размер частиц действующих веществ, состав вспомогательных компонентов для таблеток или капсул, материал, структура (включая диаметр калиброванного отверстия (отверстий)), а также оптимальное количество таблеток или капсул для контейнера.

Особенности технологии производства таблеток и капсул, являющихся компонентами систем терапевтических инtrarуминальных, приведены в общей фармакопейной [статье 2.5.1.34](#). Таблетки и общей фармакопейной [статье 2.5.1.10](#). Капсулы.

При производстве, упаковке, хранении систем терапевтических инtrarуминальных предпринимаются меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

ИСПЫТАНИЯ

Системы терапевтические инtrarуминальные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Для систем терапевтических инtrarуминальных приводят описание внешнего вида, включая описание устройства доставки, а также описание и размеры приспособления для удерживания в рубце, диаметр калиброванного отверстия (отверстий) контейнера и количество таблеток или капсул в контейнере.

Таблетки или капсулы, являющиеся компонентами систем терапевтических

инtrarуминальных, должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.5.1.34](#). Таблетки или общей фармакопейной [статьи 2.5.1.10](#). Капсулы и методы их анализа.

Испытание на растворение проводят в соответствии с методикой и требованиями, указанными в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство. Определяют количество действующего вещества, которое должно высвободиться из системы терапевтической инtrarуминальной в среду растворения за определенный промежуток времени.

Системы терапевтические инtrarуминальные должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

205020002-2022

2.5.2.2. Системы терапевтические для наружного применения ветеринарные

Системы терапевтические для наружного применения ветеринарные - лекарственная форма, представляющая собой систему специфического высвобождения и доставки действующего вещества (веществ) в течение определенного периода времени.

Для непрерывного высвобождения действующего вещества (веществ) системы терапевтические для наружного применения ветеринарные должны обеспечивать высвобождение заданного количества действующего вещества (веществ) при определенной скорости в течение установленного промежутка времени.

Этот эффект достигается за счет структуры и специфических химических, физических и физико-химических свойств подобранных материалов и действующего вещества (веществ) системы терапевтической для наружного применения ветеринарной.

Системы терапевтические для наружного применения ветеринарные имеют фиксатор для удерживания их на теле животного.

К системам терапевтическим для наружного применения ветеринарным относятся противопаразитарные ошейники и ушные бирки.

В процессе использования систем терапевтических для наружного применения ветеринарных при испарении действующего (действующих) вещества (веществ) и (или) физическом контакте с поверхностью тела животных происходит перенос действующего (действующих) вещества (веществ) на кожно-волосую покров животных. Действующее (действующие) вещество (вещества) постепенно распределяется по кожно-волосую покрову животного, оказывая инсектоакарицидный и (или) репеллентный эффект.

Обозначение дозировки действующего (действующих) вещества (веществ) в системе терапевтической для наружного применения ветеринарной может быть указано в массовых единицах или в процентах.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

В состав систем терапевтических для наружного применения ветеринарных действующее (действующие) вещество (вещества) может быть внесено различными способами: равномерно импрегнировано в полимерную основу, или нанесено на поверхность основы в смеси с другими полимерами, обеспечивающими постепенное высвобождение действующего (действующих) вещества (веществ). При равномерном импрегнировании действующего (действующих) вещества (веществ) в полимерную основу, вспомогательные вещества должны обеспечивать пористость массы полимерной основы, обеспечивая постепенное высвобождение действующих веществ и

перенос их на кожно-волосяной покров животного. При нанесении действующего (действующих) вещества (веществ) на поверхность полимерной основы, вспомогательные вещества облегчают перенос действующего (действующих) вещества (веществ) на кожно-волосяной покров животного за счет их постепенного истирания при физическом контакте с животным.

В качестве вспомогательных веществ для основы могут быть использованы различные полимеры, порообразователи, модификаторы (компоненты, регулирующие скорость высвобождения, действующего (действующих) вещества (веществ) в течение определенного периода времени). Вспомогательные вещества, система специфического высвобождения и доставки, материал упаковки должны быть совместимы между собой.

На стадии разработки должно быть экспериментально подтверждено постепенное высвобождение действующих веществ из полимерной основы системы терапевтической для наружного применения ветеринарной и переход их на кожно-волосяной покров животного.

Если в состав систем терапевтических для наружного применения ветеринарных входят летучие вещества, в процессе производства контролируют герметичность упаковки.

ИСПЫТАНИЯ

Для систем терапевтических для наружного применения ветеринарных приводят описание внешнего вида.

Размеры систем терапевтических для наружного применения ветеринарных контролируют по длине, ширине и толщине. Толщина может измеряться в одной или нескольких точках, если она различна.

Испытание на растворение проводят в соответствии с методикой и требованиями, указанными в фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

Определяют количество действующего (действующих) вещества (веществ), которое должно высвободиться из системы терапевтической для наружного применения ветеринарной в среду растворения, состоящую из органического растворителя (растворителей).

205020003-2022

2.5.2.3. Пластины ветеринарные

Пластина ветеринарная - твердая лекарственная форма, представляющая собой пластину определенного размера, состоящая из пористой основы с равномерно распределенным в ней действующим (действующими) веществом (веществами). Основа может быть из древесного шпона, картона или полимерных материалов.

Пластины ветеринарные предназначены для применения внутри ульев путем подвешивания в межрамочном пространстве. Для этой цели пластины ветеринарные могут иметь отверстия.

Пластины ветеринарные должны обеспечивать пролонгированное высвобождение действующего (действующих) вещества (веществ) в течение определенного периода времени.

При применении пластин ветеринарных высвобождение действующего (действующих) вещества (веществ) происходит за счет структуры и специфических химических, физических и физико-химических свойств подобранных материалов, вспомогательных компонентов и действующего (действующих) вещества (веществ).

Высвобождение действующего (действующих) вещества (веществ) во внутреннем

пространстве улья происходит в виде аэрозоля при испарении (в том числе термическом) или путем термической возгонки (под воздействием высокой температуры) в процессе тления основы.

В процессе тления пластины ветеринарные должны полностью окисляться до зольного остатка. Процесс термического испарения или термической возгонки не должен приводить к разрушению действующего (действующих) вещества (веществ) под воздействием высокой температуры.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

При производстве пластин ветеринарных принимаются меры по обеспечению заданных параметров дозирования и высвобождения действующего (действующих) вещества (веществ). Для этого должны быть подобраны оптимальные материалы, структура и размеры основы, состав вспомогательных компонентов и концентрация действующего (действующих) вещества (веществ).

В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы различные полимеры, порообразователи, модификаторы (компоненты, влияющие на высвобождение действующего (действующих) вещества (веществ) в течение определенного периода времени), а также растворители, разбавители, антимикробные консерванты, стабилизирующие и солюбилизующие агенты, окислители для инициирования реакции окисления (тления), пламегасители для предотвращения воспламенения.

Вспомогательные вещества должны обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы и не должны вызывать нежелательное действие на пчел в используемых концентрациях.

Вспомогательные вещества и материал упаковки должны быть совместимы между собой.

Пластины ветеринарные с высвобождением действующего (действующих) вещества (веществ) при термическом испарении или термической возгонке (под воздействием высокой температуры) контролируют по возгораемости и характеру тления в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.28](#). Возгораемость и характер тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных, а также по времени тления в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.29](#). Определение времени тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных.

При необходимости, в процессе производства, упаковки и хранения пластин ветеринарных предпринимаются меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

Если в состав пластин ветеринарных входят летучие вещества, в процессе производства контролируют герметичность упаковки в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.19](#). Определение герметичности упаковки.

ИСПЫТАНИЯ

Пластины ветеринарные должны соответствовать общим требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы.

Описание. Для пластин ветеринарных приводят описание внешнего вида, цвета, запаха - при наличии.

Размеры пластины. Размеры пластины ветеринарной контролируют по длине, ширине и толщине в миллиметрах. Толщина может измеряться в одной или нескольких точках, если она различна. Количество пластин ветеринарных для испытания и допустимые отклонения размеров приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

Средняя масса. Количество пластин ветеринарных для испытания и допустимые отклонения средней массы приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

Микробиологическая чистота. Если не указано иначе в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство пластины ветеринарные должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

УПАКОВКА

Пластины ветеринарные упаковывают в индивидуальные упаковки, обеспечивающие, при необходимости, микробиологическую чистоту.

При наличии в составе пластин ветеринарных летучих веществ, упаковка должна быть герметична.

Материалы упаковки должны учитывать особенности применения лекарственной формы.

2.5.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

205030001-2022

2.5.3.1. Лекарственные препараты

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к лекарственным препаратам.

Лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм.

Лекарственные препараты, поступающие в обращение на территории стран Евразийского экономического союза, должны быть зарегистрированы уполномоченным органом в установленном порядке.

Не подлежат регистрации лекарственные препараты, изготовленные аптечными организациями по рецептам врачей, требованиям медицинских или ветеринарных организаций.

Лекарственный препарат может содержать одно или более действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и, как правило, содержать одно или более вспомогательных веществ или основу. В ряде случаев лекарственный препарат может не содержать вспомогательных веществ.

Лекарственные препараты, в состав которых входит более одного действующего вещества (активной фармацевтической субстанции), называются комбинированными или многокомпонентными.

Наряду с требованиями настоящей общей фармакопейной статьи лекарственные препараты, также должны соответствовать требованиям [раздела 1](#). Общие сведения и соответствующих общих фармакопейных статей на группы лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты также должны отвечать требованиям общей фармакопейной статьи на лекарственные формы, в виде которых они выпущены.

Лекарственные препараты, полученные с использованием материалов от человека или животного, в случае приемлемости, должны выдерживать требования общей фармакопейной статьи 2.3.1.3. Вирусная безопасность и др.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Получение лекарственных препаратов должно осуществляться на основе результатов фармацевтической разработки, включающей выбор подходящих материалов, процессов, испытаний и других параметров, обеспечивающих выпуск лекарственного препарата, обладающего требуемым качеством, стабильностью и эффективностью в течение установленного срока годности.

Производство лекарственных препаратов - деятельность по производству лекарственных препаратов производителями лекарственных препаратов на одной стадии, нескольких или всех стадиях процесса производства, а также по хранению, транспортированию и реализации произведенных лекарственных препаратов.

Производство и контроль качества зарегистрированных лекарственных препаратов должны осуществляться производителями лекарственных препаратов, имеющими соответствующие разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств, в соответствии с [Правилами](#) надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденными в установленном порядке и отвечать, как общим требованиям указанных [Правил](#), так и требованиям к организации производства отдельных видов (типов) лекарственных препаратов, включая стерильные, растительные, биологические, радиофармацевтические лекарственные препараты, медицинские газы и др.

Изготовление лекарственных препаратов - деятельность по изготовлению лекарственных препаратов, не подлежащих регистрации, осуществляемая аптечными организациями, имеющими соответствующее разрешение (лицензию), по требованиям медицинских или ветеринарных организаций и рецептам врачей.

Как правило, выделяют следующие основные категории лекарственных препаратов, которые могут быть изготовлены аптечными организациями:

- лекарственные препараты, изготовленные по рецептам врачей, требованиям медицинских или ветеринарных организаций для одного пациента, группы пациентов или животных, отпускаемые после приготовления (экстемпоральные препараты);

- лекарственные препараты, изготовленные заранее в виде внутриаптечной заготовки по часто встречающимся прописям, хранящиеся до получения требования на отпуск.

Субстанции для фармацевтического применения, используемые для получения лекарственных препаратов, должны соответствовать требованиям частных и соответствующих общих фармакопейных статей 2.3.18.0. Субстанции для фармацевтического применения, 2.3.2.0. Остаточные органические растворители, 2.3.1.3. Вирусная безопасность и др.

В зависимости от состава и назначения лекарственного препарата одно и то же вещество в ряде случаев может быть использовано в производстве/изготовлении лекарственного препарата как в качестве активной фармацевтической субстанции, так и в качестве вспомогательного вещества.

В зависимости от физико-химических свойств используемых активных фармацевтических субстанций, дозировки, классификационных признаков лекарственной формы (способ/путь

введения и применения, агрегатное состояние, тип дисперсной системы, скорость и характер высвобождения действующих веществ и др.) для получения лекарственных препаратов используют различные группы вспомогательных веществ в соответствии с их назначением: antimicrobial консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, солюбилизаторы, эмульгаторы, разрыхлители, смазывающие и красящие вещества, корригенты вкуса, ароматизаторы и др.

Подробная информация о функциональных свойствах вспомогательных веществ, используемых при получении лекарственных препаратов, приведены в общей фармакопейной [статье 2.3.7.0](#). Функциональные характеристики вспомогательных веществ.

Должна быть изучена стабильность лекарственного препарата: установлены и проконтролированы физико-химические, функциональные и другие характеристики активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, особенности лекарственной формы, системы упаковки и другие причины, способные оказать неблагоприятное воздействие на производственный процесс, на качество лекарственного препарата, в том числе, при его хранении, транспортировании и применении в течение предполагаемого срока годности и др.

В ходе изучения стабильности должен быть подтвержден заявленный срок годности лекарственного препарата и условия хранения, обеспечивающие его качество в течение заявленного срока годности.

Изучение стабильности лекарственных препаратов, подлежащих регистрации, а также установление их срока годности, должны соответствовать требованиям действующих нормативных документов, утвержденных уполномоченным органом. Методики, применяемые при изучении стабильности лекарственного препарата, должны быть валидированы в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.3.14.0](#). Валидация аналитических методик.

Произведенные/изготовленные лекарственные препараты могут быть стерильными и нестерильными.

Стерильные лекарственные препараты должны быть получены с применением материалов и методов, исключающих возможность микробной контаминации, роста микроорганизмов и обеспечивающих их стерильность в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#). Стерильность.

Лекарственные препараты, которые в силу особенностей физико-химических свойств действующих веществ, вида лекарственной формы и др., не могут быть подвергнуты ни одному из видов стерилизации, производят/изготавливают в асептических условиях без последующей стерилизации.

Нестерильные лекарственные препараты должны быть получены с применением материалов и методов, обеспечивающих их соответствие требованиям общих фармакопейных [статей 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства, [2.3.1.4](#). Требования к микробиологической чистоте фармацевтических субстанций растительного происхождения, лекарственных растительных препаратов и экстрактов, используемых для их получения.

Выбранный состав, лекарственная форма, технология получения, упаковка и условия хранения должны обеспечить необходимую категорию микробиологической чистоты нестерильного лекарственного препарата при его применении.

Для достижения этой цели в состав лекарственного препарата в редких случаях, при наличии обоснования, могут быть введены вспомогательные вещества - antimicrobial консерванты.

При разработке лекарственных препаратов, в состав которых должны быть введены

антимикробные консерванты, необходимость их использования и эффективность должны быть подтверждены в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Основные требования к получению лекарственных препаратов, обусловленные специфическими особенностями лекарственных форм, приведены в разделе Особенности технологии общей фармакопейной [статьи 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и общих фармакопейных статей на отдельные лекарственные формы и группы лекарственных форм. Например, при производстве лекарственных препаратов в виде жидких лекарственных форм, представляющих собой гетерогенные дисперсные системы (суспензии, эмульсии), должны быть приняты меры, обеспечивающие необходимый и контролируемый размер частиц с учетом предполагаемого применения и др.

Лекарственные препараты могут быть выпущены готовыми к применению или могут быть получены медицинским персоналом, пациентом или ветеринарным врачом в виде восстановленных или разбавленных лекарственных препаратов из зарегистрированных лекарственных препаратов, выпущенных в виде лиофилизатов, порошков, таблеток, гранул, концентратов путем их растворения/диспергирования в соответствующем растворителе согласно информации, указанной в инструкции по медицинскому или ветеринарному применению.

ИСПЫТАНИЯ

Испытания, применяемые для оценки качества любого лекарственного препарата, включают показатели качества, характеризующие действующие и вспомогательные вещества, входящие в его состав и показатели качества лекарственной формы, в виде которой препарат получен, в зависимости от способа применения/пути введения.

Испытания, применяемые к лекарственным формам лекарственных препаратов, указаны в общих фармакопейных статьях на отдельные лекарственные формы, группы лекарственных форм и в настоящей общей фармакопейной статье не приводятся.

Для достижения необходимого качества, соответствующего проводимой оценке риска, лекарственных препаратов, не подлежащих регистрации, их испытания проводят на основании требований соответствующих действующих нормативных документов государств-членов Союза, как правило, при осуществлении внутриаптечного контроля их качества. Обычно лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки подлежат испытаниям по большему количеству показателей качества, чем экстемпоральные препараты.

Для оценки качества лекарственных препаратов применяют универсальные испытания, такие как: описание, подлинность, чистота, количественное определение, а также специфические (индивидуальные) испытания, зависящие от особенностей и (или) от способа применения/пути введения лекарственного препарата.

Описание. Содержит сведения, которые наиболее полно характеризуют требования, предъявляемые к внешнему виду (агрегатное состояние, форма, размеры и др., что применимо) и органолептическим свойствам (цвет, запах) лекарственного препарата; описание вкуса не приводится. Раздел Описание включается в нормативный документ по качеству лекарственного препарата.

Идентификация. Выбор испытаний по определению подлинности действующего вещества/веществ и, в ряде случаев, входящих в состав лекарственного препарата вспомогательных веществ, определяется составом лекарственного препарата. Идентифицируют действующие вещества, антимикробные консерванты, антиоксиданты и другие вспомогательные вещества в зависимости от природы фармацевтической субстанции и особенностей лекарственной формы, в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи и (или)

нормативного документа по качеству. Испытания проводят, используя наиболее специфичные методы анализа, включая химические (2.1.3.1), физико-химические (спектрометрические, хроматографические и др.) (2.1.2.23, 2.1.2.28 и др.) и другие методы анализа, а также их сочетание.

Чистота. Данный показатель качества лекарственных препаратов включает испытания на отсутствие или нормируемое содержание различных примесей, представляющих собой любые компоненты, присутствующие в лекарственном препарате, наличие которых нежелательно. Как правило, для большинства лекарственных препаратов применимы испытания на определение содержания остаточных органических растворителей и испытания на родственные примеси.

Остаточные органические растворители. Испытание проводят для лекарственных препаратов в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей 2.3.2.0. Остаточные органические растворители и 2.1.4.19. Идентификация и контроль остаточных растворителей, а также в соответствии с валидованными методиками определения, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству на лекарственный препарат.

Примеси. Лекарственные препараты должны выдерживать испытание, если существует вероятность наличия примесей активной фармацевтической субстанции, связанных с образованием и накоплением продуктов деструкции в результате деградации активной фармацевтической субстанции (например, при способности к образованию изомеров, продуктов распада и др.) или в результате взаимодействия активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами или с материалами первичной упаковки и укупорочных средств (например, в процессе хранения, транспортирования) и др.

Примеси определяют в соответствии с требованиями, указанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству на конкретный лекарственный препарат.

Для определения примесей используют специфичные методы анализа.

Примеси элементов. Испытание применяют ко всем лекарственным препаратам, за исключением лекарственных препаратов для ветеринарного применения, лекарственных препаратов, не подлежащих регистрации, и других лекарственных препаратов, не входящих в область применения данной общей фармакопейной статьи, в соответствии с общей фармакопейной статьей 2.3.10.0. Примеси элементов. В случае приемлемости, испытания проводят с использованием аналитических методик в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.1.4.23. Определение примесей элементов.

Количественное определение. Лекарственные препараты должны выдерживать данное испытание. Выбор испытаний количественного определения действующего вещества/веществ и отдельных вспомогательных веществ определяется составом лекарственного препарата. Количественное определение действующего вещества/веществ, antimicrobных консервантов, антиоксидантов и других вспомогательных веществ проводят в зависимости от природы фармацевтической субстанции и особенностей лекарственной формы, в соответствии с указаниями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству. Испытания проводят, используя физико-химические (спектрометрические, хроматографические и др.) (2.1.2.24, 2.1.2.28 и др.) и химические (титриметрические) (2.1.5.11 и др.), биологические методы анализа и др.

Любые используемые методы (методики) количественного определения лекарственных препаратов подлежат валидации согласно требованиям общей фармакопейной статьи 2.3.14.0. Валидация аналитических методик.

При выборе методов (методик) испытаний количественного определения действующего вещества в лекарственном препарате:

- рекомендуется использовать специфические методы анализа, например, высокоэффективную жидкостную или газовую хроматографию, что позволяет исключить возможное влияние на результаты испытания со стороны вспомогательных веществ, которое при использовании не специфических методов анализа может стать причиной значительной погрешности;

- использовать, по возможности, тот же метод, который, согласно частной фармакопейной статье, применяется для количественного определения фармацевтической субстанции (действующего вещества лекарственного препарата); при этом необходимо подтвердить, что присутствующие в лекарственном препарате вспомогательные вещества и (или) лекарственная форма не оказывают влияния на полученный результат;

- методы (методики), применяемые при изучении стабильности этого лекарственного препарата.

Допускается использовать разные методы (методики) количественного определения при проведении испытаний лекарственного препарата по таким показателям, в ходе которых проводят количественное определение одного и того же действующего вещества (например, Растворение, Однородность дозирования, Количественное определение); при этом пригодность методов (методик) должна быть подтверждена соответствующими процедурами валидации.

В лекарственных препаратах, содержащих два и более действующих веществ, при невозможности количественного определения по отдельности каждого из действующих веществ с помощью единой аналитической методики (метода), допустимо использование нескольких соответствующих валидированных методов (методик) анализа.

Если действующее вещество лекарственного препарата является фармацевтической субстанцией, представляющей собой соль, то количественное определение допускается проводить по одному из ионов - предпочтительно по фармакологически активному.

Пределы содержания компонентов лекарственного препарата при проведении испытаний по показателю Количественное определение, должны быть указаны в частной фармакопейной статье и в нормативном документе по качеству на конкретный лекарственный препарат. Максимально допустимое отклонение содержания действующего вещества в лекарственном препарате на дату его производства не должно превышать +/- 5% за исключением соответствующим образом обоснованных случаев.

Лекарственные препараты, полученные при растворении и диспергировании твердых лекарственных форм (таблеток, порошков, гранул, лиофилизатов) или разбавлении жидких лекарственных формы (концентратов), предназначенных для их приготовления, должны соответствовать требованиям настоящей общей фармакопейной статьи и требованиям, указанным в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству на исходный лекарственный препарат.

Следующие испытания являются специфичными, применяемыми к определенным лекарственным препаратам.

Микробиологическая чистота. Испытание проводят для всех нестерильных лекарственных препаратов в соответствии с общими фармакопейными [статьями 2.1.6.6](#). Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств: общее количество жизнеспособных аэробных организмов; [2.1.6.7](#). Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств на наличие отдельных видов микроорганизмов; [2.1.6.9](#). Микробиологические испытания лекарственных препаратов природного происхождения для приема внутрь и сырья, используемого для их получения с учетом свойств действующего вещества/веществ лекарственного препарата, вида лекарственной формы с ее классификационными признаками, а

также требованиями, регламентированными общими фармакопейными [статьями 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства или [2.3.1.4](#). Требования к микробиологической чистоте фармацевтических субстанций растительного происхождения, лекарственных растительных препаратов и экстрактов, используемых для их получения.

Стерильность. Испытание проводят для всех лекарственных препаратов, к которым предъявляется требование стерильности, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#). Стерильность.

Бактериальные эндотоксины и (или) Пирогенность. Испытание проводят для лекарственных препаратов, предназначенных для парентерального применения, растворов для орошения и, при указании в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству, для других лекарственных препаратов. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.8](#). Бактериальные эндотоксины или общей фармакопейной [статьей 2.1.6.2](#). Пирогенность.

Аномальная токсичность. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.3](#). Аномальная токсичность для лекарственных препаратов, содержащих вещества природного происхождения; вещества, получаемые из крови, органов, тканей человека или животного; растительного сырья; микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в виде лекарственных форм, предназначенных, в основном, для парентерального применения. При соответствующем обосновании испытание может не проводиться.

Стандартные образцы. Стандартные образцы, которые могут быть необходимы на различных стадиях испытания лекарственного препарата, должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.3.11.0](#). Стандартные образцы.

Другие испытания лекарственных препаратов проводят, если имеются соответствующие указания в частной фармакопейной статье или нормативном документе по качеству.

Разделы Упаковка, Маркировка, Хранение включают в частную фармакопейную статью на лекарственный препарат в случае необходимости, при этом руководствуясь соответствующими требованиями, указанными в общих фармакопейных статьях на лекарственные формы, и используя необходимые руководства и другие акты Евразийской экономической комиссии.

205030002-2022

2.5.3.2. Лекарственные препараты для ингаляционного применения

Лекарственные препараты для ингаляционного применения представляют собой препараты, предназначенные для введения действующего вещества в дыхательную систему в виде паров или дисперсий твердых или жидких частиц в газовой среде с целью оказания местного или системного действия.

Лекарственные препараты для ингаляционного применения содержат одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в соответствующем носителе.

Для введения лекарственных препаратов для ингаляционного применения в дыхательную систему могут быть использованы специальные устройства - небулайзеры, ингаляторы (находящиеся под давлением, не находящиеся под давлением или предназначенные для порошков) и др.

Выделяют несколько видов лекарственных препаратов для ингаляций:

- аэрозоли для ингаляций дозированные;

- порошки для ингаляций дозированные, в том числе капсулы с порошком для ингаляций;
- жидкости для ингаляций (лекарственные препараты для распыления с помощью небулайзера);
- неаэрозольные дозированные лекарственные препараты для ингаляций;
- лекарственные препараты для введения в виде пара;
- тампоны лекарственные для ингаляций.

К лекарственным препаратам для введения в виде пара относят лекарственные препараты, образующие пары при добавлении в горячую воду или образующие пары при помощи соответствующего устройства (например, ингалятора), выпускаемые в следующих лекарственных формах:

- жидкие лекарственные формы: растворы для ингаляций, капли для ингаляций, эмульсии для ингаляций, суспензии для ингаляций, настойки для ингаляций;
- мягкие лекарственные формы: мази для ингаляций;
- твердые лекарственные формы: таблетки для ингаляций, предназначенные для растворения или диспергирования в жидкой среде перед применением.

Лекарственные препараты для распыления представляют собой лекарственные препараты, предназначенные для преобразования в аэрозоль для ингаляций с помощью соответствующего устройства, например, небулайзера, выпускаемые в виде следующих лекарственных форм:

- жидкие лекарственные формы: растворы для ингаляций, суспензии для ингаляций, эмульсии для ингаляций; концентраты для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций;
- твердые лекарственные формы: таблетки или порошки для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций.

Лекарственные препараты для распыления, полученные после разбавления концентратов для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций в соответствующем растворителе, или полученные после растворения или диспергирования порошков или таблеток для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций в соответствующем растворителе, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам для распыления в жидкой лекарственной форме.

К лекарственным препаратам для ингаляционного применения, находящимся под давлением, относят лекарственные препараты в виде аэрозолей для ингаляций, которые в свою очередь могут представлять собой растворы, суспензии или эмульсии. Лекарственные препараты для ингаляционного применения, находящиеся под давлением, выпускают в упаковке с дозирующей клапанно-распылительной системой.

К лекарственным препаратам для ингаляционного применения, не находящимися под давлением, относят лекарственные препараты в виде неаэрозольных лекарственных форм, представляющих собой растворы, суспензии или эмульсии, доставляющих дозу лекарственного препарата за одно или более высвобождений с помощью портативного устройства для доставки, ультразвуковых колебаний или иных методов.

К лекарственным препаратам для ингаляционного применения, представляющих собой порошки для ингаляций дозированные, относят:

- порошок для ингаляций дозированный (порошок для ингаляций предварительно дозированный, порошковый ингалятор, предварительно дозированный) - лекарственный препарат, содержащий заранее отмеренное количество действующего вещества в виде порошка, как правило, заключенного в капсулы или блистерную упаковку;

- порошок для ингаляций, дозированный с дозирующим устройством (порошковый ингалятор с дозирующим устройством) - лекарственный препарат, содержащий резервуар с порошком, дозируемым на отдельные высвобождения с помощью устройства для доставки (распыления).

Капсулы с порошком для ингаляций представляют собой лекарственный препарат в виде капсул, содержащих порошок, предназначенный для ингаляционного введения с помощью соответствующего ингалятора в дыхательную систему.

Таким образом, порошковые ингаляторы, снабженные дозирующим устройством, могут содержать заранее отмеренное количество действующего вещества, как правило, заключенного в однодозовые капсулы, блистеры или иные подходящие формы, или могут содержать резервуар с порошком, дозируемым на отдельные высвобождения с помощью устройства для доставки (распыления).

Лекарственные препараты для ингаляционного применения в виде тампонов лекарственных представляют собой тампоны лекарственные, как правило, помещаемые в соответствующие аппликаторы цилиндрической формы с закругленным концом и отверстием, предназначенные для ингаляций через носовые ходы.

Общие требования к лекарственным препаратам для ингаляционного применения приведены в общей фармакопейной [статье 2.5.3.1](#). Лекарственные препараты, к лекарственным формам, в виде которых лекарственные препараты получены - в общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и общих фармакопейных статьях на конкретную лекарственную форму.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Высвобождение - приведение в действие специального устройства распыления/доставки лекарственного средства.

Доза - количество действующего вещества, которое должно быть принято за один раз, указанное в инструкции по медицинскому применению. Для получения одной дозы лекарственного препарата для ингаляционного применения может потребоваться одно или несколько высвобождений.

Доставляемая (высвобождаемая) доза - количество действующего вещества, которое фактически получает пациент (не учитывается количество действующего вещества, осевшее на составных частях ингалятора).

Респирабельная фракция - количество действующего вещества, предположительно проникающее в дыхательную систему во время ингаляции (частицы с диаметром приблизительно от 1 мкм до 5 мкм).

Небулайзер - ингалятор, обеспечивающий преобразование жидкого лекарственного средства для распыления в дисперсию в газовой среде (аэрозоль), как правило, при помощи электрической энергии. Небулайзеры должны обеспечивать образование дисперсных частиц подходящего размера для доставки действующего вещества в дыхательные пути и легкие. Различают компрессорные, ультразвуковые, либо иного типа небулайзеры.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственных препаратов для ингаляционного применения, в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на основное терапевтическое действие лекарственного препарата, не должны быть токсичными и не должны неблагоприятно воздействовать на функции слизистой оболочки дыхательных путей и ее реснитчатого эпителия.

В зависимости от лекарственной формы и природы активной фармацевтической субстанции (субстанций) лекарственные препараты для ингаляционного применения могут содержать пропелленты, растворители, разбавители, антимикробные консерванты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие и солюбилизирующие агенты и т.д.

Лекарственные препараты для ингаляционного применения выпускают в однодозовых и многодозовых упаковках.

Лекарственные препараты для распыления в жидких лекарственных формах и лекарственные препараты для ингаляционного применения, не находящиеся под давлением, в однодозовых упаковках, должны быть стерильными и не должны содержать антимикробных консервантов. при отсутствии другого обоснования.

Лекарственные препараты для распыления в жидких лекарственных формах и лекарственные препараты для ингаляционного применения, не находящиеся под давлением, в многодозовых упаковках, могут содержать антимикробные консерванты, за исключением лекарственных препаратов, которые сами обладают антимикробными свойствами.

Порошки для ингаляций содержат одно или несколько тонкодисперсных действующих веществ вместе с инертными вспомогательными веществами - "носителями" (обычно лактоза) или без них. При производстве порошков для ингаляций активные фармацевтические субстанции микронизируют в специальных устройствах.

При производстве лекарственных препаратов для ингаляционного применения, содержащих диспергированные частицы и представляющих собой гетерогенные, комбинированные дисперсные системы, должна быть предусмотрена технология, обеспечивающая получение и контроль частиц необходимого размера и однородность доставляемой дозы.

Состав лекарственных препаратов для ингаляционного применения и процесс их производства должны обеспечивать однородность дозирования и респираторность (доставляемость в легкие) действующего вещества.

Лекарственные препараты для ингаляционного применения производят с использованием материалов и методов, исключающих возможность микробной контаминации и роста микроорганизмов и обеспечивающих их микробиологическую чистоту в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства, в установленных случаях должны быть приняты меры, обеспечивающие стерильность и соответствие лекарственного препарата общей фармакопейной [статье 2.1.6.1](#). Стерильность.

Лекарственные препараты для введения в виде пара и для распыления могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных препаратов из таблеток, порошков, мазей, концентратов, предназначенных для их получения путем растворения (разбавления) или диспергирования исходных лекарственных препаратов в соответствующем растворителе.

Упаковка, укупорочные средства, материалы, используемые для производства упаковки, укупорочных средств и других элементов упаковки лекарственных препаратов для ингаляционного применения, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к материалам, используемым для производства упаковки и к упаковке.

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные препараты для ингаляционного применения должны выдерживать следующие испытания.

Описание. Лекарственные препараты для ингаляционного применения характеризуют, отмечая внешний вид (агрегатное состояние и др.) и основные физические, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

pH. Испытание проводят для лекарственных препаратов для ингаляционного применения, предназначенных для введения в виде пара, а также лекарственных препаратов в виде жидких лекарственных форм, предназначенных для распыления с помощью небулайзера. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH. При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, значение pH жидких лекарственных форм или твердых и мягких лекарственных форм после их растворения/диспергирования должно быть от 3,0 до 10,0.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят для лекарственных препаратов для ингаляционного применения, представляющих собой жидкие лекарственные формы, выпускаемые в однодозовой упаковке и предназначенные для распыления с помощью небулайзера, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Или, при соответствующем обосновании, проводят испытание по показателю Однородность массы согласно методике: взвешивают по отдельности содержимое 20 упаковок, извлекая содержимое как можно полнее, определяют среднюю массу. Масса каждой индивидуальной упаковки может отклоняться от средней массы 20 упаковок не более чем на +/- 10%, при этом масса не более 2 индивидуальных упаковок может отклоняться более +/- 10%, но не должна превышать +/- 20% от средней массы.

Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз. (Однородность дозирования). Испытание проводят для аэрозолей для ингаляций дозированных, дозированных лекарственных препаратов для ингаляционного применения, не находящихся под давлением, порошков для ингаляций, капсул с порошком для ингаляций.

Контроль данного показателя для лекарственных препаратов в упаковках с дозирующим устройством должен проводиться не только для доз, высвобождаемых из одной упаковки, но и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования ингалятора.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству, отбор доз для испытания из 10 упаковок лекарственного препарата для ингаляционного применения проводят следующим образом: из трех упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из четырех упаковок - в середине, из трех упаковок - в конце использования лекарственного препарата.

Методика определения однородности доставляемых (высвобождаемых) доз (однородности дозирования) для одной упаковки лекарственного препарата для ингаляционного применения.

Высвобождение доз проводят в соответствии со способом, описанным в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Как правило, ингалятор используют при нижнем положении клапана. Для ингаляторов, применяемых при верхнем положении клапана, используют методики, обеспечивающие полноту сбора доставляемых (высвобождаемых) доз.

Для сбора дозы используют следующий прибор и методику.

Прибор (рисунок 2.5.3.2.-1) состоит из держателя фильтра (А), цилиндра для сбора образцов (Б), который герметично закрепляется с держателем фильтра и адаптером мундштука (В), соединяющим цилиндр для сбора образцов и выходное отверстие ингалятора. Используют адаптер мундштука, позволяющий лицевой стороне мундштука ингалятора находиться на одном уровне с лицевой стороной трубки для сбора образцов или на 2,5 мм ее нарезной части, в зависимости от ингалятора. Держатель фильтра сконструирован для использования фильтров диаметром 25 мм. Вакуумный ниппель подсоединен к насосу и регулятору воздушного потока. Воздушный поток регулируют таким образом, чтобы воздух проходил через всю конструкцию, включая фильтр и ингалятор, со скоростью 28,3 л/мин (+/- 5%). Воздух должен непрерывно пропускаться через цилиндр для сбора доз во избежание потери действующего вещества в окружающую среду. Фильтр и другие составляющие части конструкции должны быть совместимы с действующим веществом, другими компонентами лекарственного препарата и растворителями, которые используются для извлечения действующего вещества из фильтра. В собранном виде все соединения прибора должны быть герметичны.

Испытание проводят, по отдельности определяя количество действующего вещества в 10 дозах. При отсутствии других указаний в инструкции по медицинскому применению перед использованием упаковку встряхивают в течение 5 с и отбрасывают одну дозу. При включенном насосе вставляют ингалятор в прибор и выпускают одну дозу, через 5 с насос отключают. Производят смывы с фильтра и внутренней поверхности собирательного цилиндра, используя определенные порции растворителя в соответствии с методикой, приведенной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание повторяют для последующих двух доз.

Необходимое количество доз отбрасывают с интервалом не менее 5 с до тех пор, пока не останется $(n / 2) + 1$ доза, где n - заявленное количество доз. Собирают 4 дозы согласно описанной выше методике.

Снова отбрасывают необходимое количество доз с интервалом не менее 5 с до тех пор, пока не останется 3 дозы. Собирают 3 последние дозы согласно описанной выше методике.

Определяют количество действующего вещества в каждой собранной порции по методике, приведенной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Для лекарственных препаратов, содержащих более одного действующего вещества, проводят испытание по показателю Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз (Однородность дозирования) для каждого действующего вещества.

В случае если содержимое упаковки представляет собой раствор, допускается производить оценку однородности доставляемых (высвобождаемых) доз путем определения средней массы одной дозы и отклонений от средней массы.

Лекарственный препарат выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75% до 125% от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65% до 135%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с двумя другими ингаляторами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

Среднее значение доставляемых (высвобождаемых) доз должно находиться в пределах от 85% до 115% от заявленного значения.

Методика определения однородности доставляемых (высвобождаемых) доз для порошков для ингаляций.

Высвобождение дозы проводят в соответствии со способом, описанным в инструкции по применению. Прибор для сбора дозы аналогичен прибору, представленному на рисунке 2.5.3.2.-1, однако имеет больший диаметр. Для испытания собирают прибор для определения однородности дозирования в порошковых ингаляторах, представленный на [рисунке 2.5.3.2.-2](#) и описанный в [таблице 2.5.3.2.-1](#). Размеры фильтров и трубок должны быть приемлемы для используемой скорости потока.

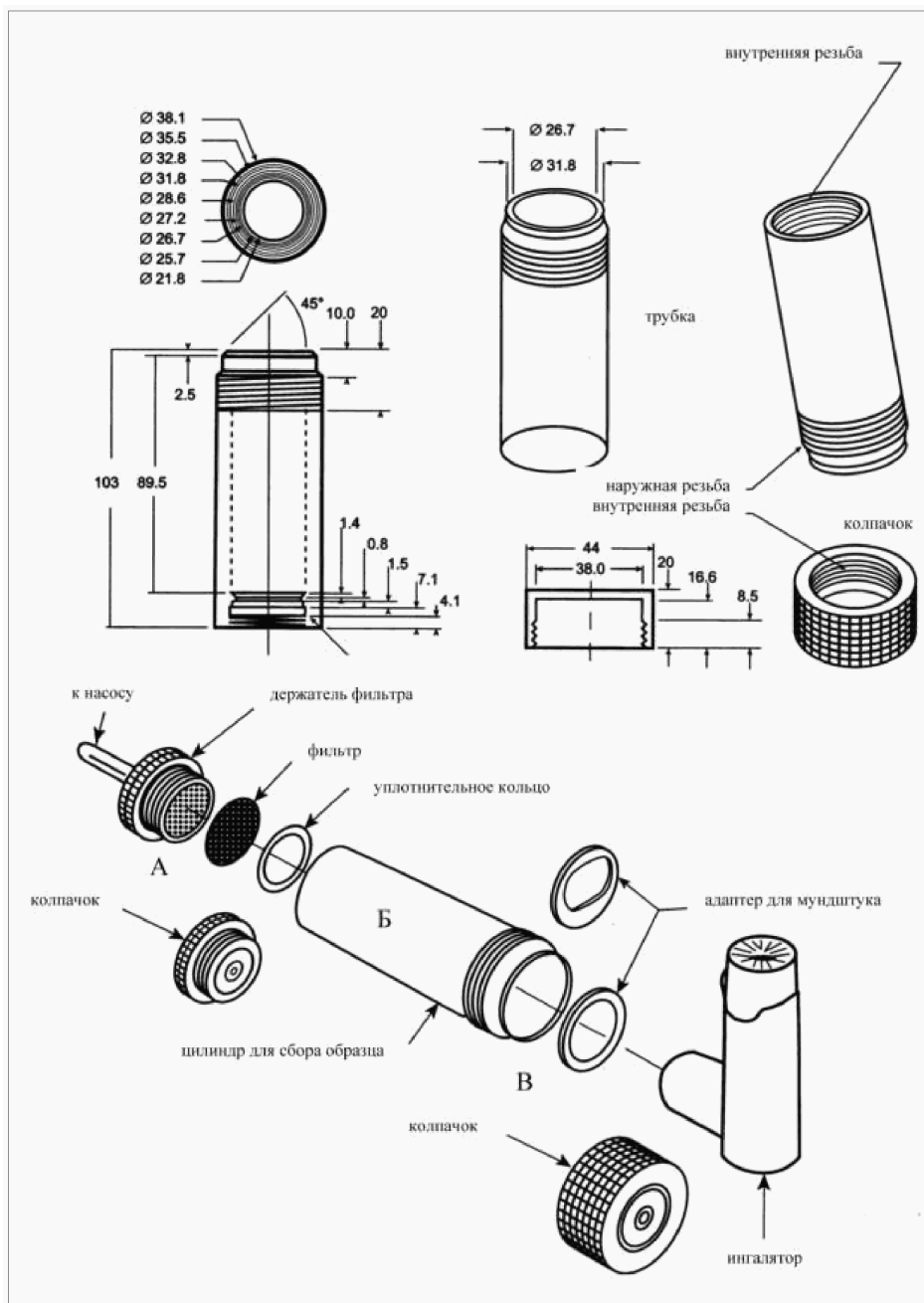


Рисунок 2.5.3.2.-1. - Прибор для сбора доз в дозированных лекарственных препаратах, находящихся под давлением. Размеры приведены в миллиметрах

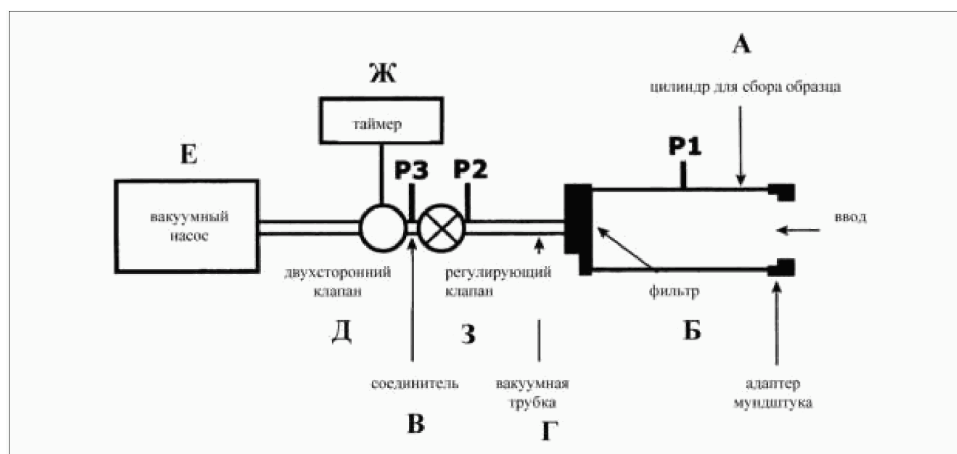


Рисунок 2.5.3.2.-2. Прибор для определения однородности доставляемых (высвобождаемых) доз в порошковых ингаляторах.

Таблица 2.5.3.2.-1. - Описание элементов прибора, предназначенного для определения однородности доставляемых (высвобождаемых) доз в порошковых ингаляторах

Код	Элемент прибора	Описание
А	Цилиндр для сбора образца	Количественный отбор действующего вещества. Аналогичен цилиндру на рисунке 2.5.2.2.-1 с размерами 34,85 мм (внутренний диаметр) x 12 см (длина)
Б	Фильтр	47 мм фильтр, например, стеклянный волокнистый фильтр
В	Соединитель	Внутренний диаметр ≥ 8 мм, например, короткая металлическая муфта с отводом к P3 меньшего диаметра
Г	Вакуумная трубка	Трубка ≥ 8 мм (внутренний диаметр), достаточной длины для внутреннего объема (25 +/- 5) мл, например, силиконовая
Д	Двухсторонний клапан	Двухсторонний, двухпортовый электромагнитный клапан, имеющий минимальное сопротивление воздушному потоку, с внутренним диаметром ≥ 8 мм и временем реакции ≤ 100 мс
Е	Вакуумный насос	Насос должен обеспечивать достаточную скорость воздушного потока через собранную систему. Насос соединяют с двухсторонним клапаном с помощью вакуумной трубки (внутренний диаметр ≥ 10 мм)
Ж	Таймер	Таймер, способный управлять двухсторонним клапаном в течение необходимого времени
P1	Отвод к манометру	2,2 мм (внутренний диаметр), 3,1 мм (наружный диаметр), находится на одном уровне с внутренней стороной трубки для сбора образца, отцентрированный на расстоянии 59 мм от входного отверстия, с гладкой поверхностью. Регулятор давления P1 никогда не должен открываться в атмосферу. Давление относительно атмосферного измеряется P1
P2	Измерители давления	Измерители абсолютного давления
P3	Измерители давления	Измерители абсолютного давления

3	Регулирующий клапан	Клапан, регулирующий воздушный поток с максимальным значением $C_v \geq 1$
---	---------------------	--

Определяют скорость потока и длительность отбора образца с помощью цилиндра для сбора образца по следующей методике.

Ингалятор готовят согласно инструкции по применению и герметично соединяют его с цилиндром для сбора образца при помощи адаптера. Используют адаптер мундштука, позволяющий лицевой стороне мундштука ингалятора находиться на одном уровне с лицевой стороной трубки для сбора образцов. Соединяют одно отверстие дифференциального манометра с отводом (P1), второе отверстие манометра оставляют открытым. Включают насос, открывают двухсторонний клапан (Д). С помощью регулирующего клапана (З) устанавливают в ингаляторе дифференциальное давление на уровне 4,0 кПа. Отсоединяют ингалятор от адаптера и, не изменяя положение регулирующего клапана (З), присоединяют измеритель скорости потока к входному отверстию системы.

Для измерения скорости исходящего потока используют либо измеритель скорости потока, откалиброванный на измерение объема потока, выходящего из измерительного прибора, либо рассчитывают скорость выходящего из него потока ($Q_{\text{вых}}$), используя уравнение идеального газа. Для измерителя, откалиброванного на измерение входящего потока ($Q_{\text{вх}}$), применяют следующее уравнение:

$$Q_{\text{ВЫХ}} = \frac{Q_{\text{ВХ}} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P},$$

где: P_0 - атмосферное давление, в миллиметрах ртутного столба;

ΔP - перепад давления в измерительном приборе, в миллиметрах ртутного столба.

В случае если скорость потока превышает 100 л/мин, с помощью регулирующего клапана (З) устанавливают данный показатель в пределах 100 л/мин (+/- 5%) Отмечают скорость потока, выходящего из измерителя, и определяют время, в течение которого 4 л воздуха проходят через ингалятор.

Проверку наличия требуемого потока воздуха в регуляторе потока проводят следующим образом: при присоединенном ингаляторе и при установленной скорости потока измеряют абсолютное давление с обеих сторон регулирующего клапана, [рисунок 2.5.3.2.-2](#) (точки замера P_2 и P_3). Соотношение P_3/P_2 должно составлять $\leq 0,5$, в противном случае производят увеличение мощности насоса и повторяют измерения.

В случае ингаляторов, предназначенных для использования капсул с порошком для ингаляций, подготавливают ингалятор в соответствии с инструкцией по применению, герметично подсоединяют к прибору. Пропускают 4 л воздуха через прибор. Отсоединяют ингалятор. Количественно собирают доставленный (высвободившийся) лекарственный препарат и определяют содержание действующего вещества в соответствии с методикой, приведенной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Повторяют процедуру для последующих 9 доз.

Ингаляторы, имеющие резервуар для порошка, подготавливают в соответствии с инструкцией по применению, герметично подсоединяют к прибору. Пропускают 4 л воздуха через прибор. Отсоединяют ингалятор. Количественно собирают доставленный (высвободившийся) лекарственный препарат и определяют содержание действующего вещества в соответствии с методикой, приведенной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по

качеству. Повторяют процедуру для последующих 2 доз.

Необходимое количество доз отбрасывают до тех пор, пока не останется $(n / 2) + 1$ доза, где n - заявленное количество доз. Собирают 4 дозы согласно описанной выше методике.

Снова отбрасывают необходимое количество доз до тех пор, пока не останется 3 дозы. Собирают 3 последние дозы согласно описанной выше методике и определяют содержание действующего вещества в соответствии с методикой, приведенной в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Для лекарственных препаратов для ингаляционного применения, содержащих более одного действующего вещества, проводят определение для каждого действующего вещества.

Лекарственный препарат выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75% до 125% от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65% до 135%. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 - 125%, испытание повторяют с двумя другими ингаляторами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 - 125%, и все значения должны быть в пределах от 65% до 135%.

Среднее значение доставляемых (высвобождаемых) доз должно находиться в пределах от 85% до 115% от заявленного значения.

Количество высвобождений из упаковки (количество доз в упаковке). Испытание проводят для дозированных лекарственных препаратов для ингаляционного применения, снабженных дозирующим устройством. Допускается проводить испытание одновременно с определением показателя Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз/Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз (Однородность дозирования). Количество высвобождений из упаковки (количество доз в упаковке) должно быть не менее указанного на этикетке.

Респирабельная фракция. (Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц). Испытание проводят для аэрозолей для ингаляций дозированных, дозированных лекарственных препаратов для ингаляционного применения, не находящихся под давлением, порошков для ингаляций, капсул с порошком для ингаляций в соответствии с требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Испытания для лекарственных препаратов, представляющих собой суспензии, предназначенные для распыления с помощью небулайзера, проводят в соответствии с требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

МАРКИРОВКА

Для дозированных лекарственных препаратов для ингаляционного применения указывают количество доз в ингаляторе, количество действующего вещества в доставляемой дозе (мг/доза). В случаях, если для получения минимальной рекомендуемой дозы требуется более одного высвобождения, указывают необходимое число высвобождений (количество нажатий на ингалятор).

205030003-2022

2.5.3.3. Лекарственные препараты для офтальмологического применения

Лекарственные препараты для офтальмологического применения представляют собой препараты, предназначенные для местного применения на глазном яблоке и (или) на конъюнктиве.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения выпускают в следующих лекарственных формах:

- жидкие лекарственные формы: капли глазные (растворы, эмульсии, суспензии), растворы для промывания глаз;

- мягкие лекарственные формы: мази глазные, гели глазные, кремы глазные;

- твердые лекарственные формы: пленки глазные; таблетки, порошки или лиофилизаты для приготовления капель глазных.

Капли глазные, полученные после растворения или диспергирования таблеток, порошков или лиофилизатов для приготовления капель глазных, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к каплям глазным.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения могут быть дозированными и недозированными.

Общие требования к лекарственным препаратам для офтальмологического применения приведены в общей фармакопейной [статье 2.5.3.1](#). Лекарственные препараты, общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и общих фармакопейных статьях на конкретную лекарственную форму.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Все лекарственные препараты для офтальмологического применения должны быть стерильными.

Методы и условия стерилизации лекарственных препаратов для офтальмологического применения должны обеспечивать их стерильность и соответствие лекарственного препарата общей фармакопейной [статье 2.1.6.1](#). Стерильность.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения в зависимости от физико-химических характеристик активных фармацевтических субстанций могут быть получены с использованием финишной стерилизации или без нее (асептические условия).

Способ получения лекарственных препаратов для офтальмологического применения зависит от вида лекарственной формы.

Для получения лекарственных препаратов для офтальмологического применения могут быть использованы вспомогательные вещества различных функциональных классов. Для обеспечения стабильности лекарственных препаратов для офтальмологического применения в их состав могут входить антиоксиданты, комплексообразователи, антимикробные консерванты, вещества, регулирующие pH среды и др.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения на водной основе в многодозовых упаковках должны содержать подходящий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением тех случаев, когда сама активная фармацевтическая субстанция обладает достаточным антимикробным действием.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения в однодозовых упаковках в виде капель глазных или растворов для промывания глаз не должны содержать антимикробных консервантов, например, капли глазные, предназначенные для применения во время хирургического вмешательства.

Осмоляльность лекарственных препаратов для офтальмологического применения должна

находиться в пределах осмоляльности 0,6 - 2,0% раствора натрия хлорида. Допускается получение и применение гипер- и гипоосмотических капель глазных, но, как правило, состав капель глазных с концентрацией действующих веществ ниже эквивалентной 0,6% концентрации раствора натрия хлорида, подлежит коррекции посредством добавления соответствующих вспомогательных веществ.

Оптимальное значение pH лекарственных препаратов для офтальмологического применения должно соответствовать pH слезной жидкости - 7,4. Значение pH может отличаться от оптимального, но должно находиться в пределах от 3,5 до 8,5.

Увеличение продолжительности действия капель глазных может быть достигнуто повышением их вязкости. Для этого используют вспомогательные вещества-пролонгаторы. Для капель глазных оптимальной является вязкость 5 - 15 мм²/с. Показатель вязкости капель глазных может отличаться от оптимальных значений, но, как правило, не должен превышать 150 мм²/с.

Основа для лекарственных препаратов для офтальмологического применения, представляющих собой мягкие лекарственные формы, должна быть нейтральной, не раздражать конъюнктиву, должна равномерно распределяться на слизистой оболочке глаза и не содержать каких-либо посторонних примесей.

Мази глазные, упакованные в тубы, в рамках контроля технологического процесса производства мазей, подвергают испытанию по показателю Герметичность упаковки в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.19](#). Определение герметичности упаковки.

При производстве лекарственных препаратов для офтальмологического применения, содержащих диспергированные частицы и представляющих собой гетерогенные, комбинированные дисперсные системы, должна быть предусмотрена технология, обеспечивающая получение и контроль частиц необходимого размера.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения производят с использованием материалов и методов, исключающих возможность микробной контаминации и роста микроорганизмов и обеспечивающих их стерильность в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#). Стерильность.

Капли глазные могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных форм из таблеток, порошков или лиофилизатов, предназначенных для получения капель глазных путем растворения или диспергирования их в соответствующем стерильном растворителе.

Упаковка, укупорочные средства, материалы, используемые для производства упаковки, укупорочных средств и других элементов упаковки лекарственных препаратов для офтальмологического применения, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к материалам, используемым для производства упаковки и к упаковке.

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные препараты для офтальмологического применения должны выдерживать следующие испытания.

Описание. Лекарственные препараты для офтальмологического применения характеризуют, отмечая внешний вид (агрегатное состояние, форму, размеры и др.) и основные физические, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Стерильность. Испытание проводят для всех лекарственных препаратов для офтальмологического применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#).

Стерильность.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц для лекарственных препаратов для офтальмологического применения в виде дозированных лекарственных форм или выпускаемых в однодозовой упаковке.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения, представляющие собой суспензии, эмульсии, гели в однодозовой упаковке, не подвергают данному испытанию.

Видимые механические включения. Проводят испытание для лекарственных препаратов для офтальмологического применения на механические включения: видимые частицы, за исключением лекарственных препаратов для офтальмологического применения в виде мягких лекарственных форм, а также капель глазных суспензионного и эмульсионного типа.

pH. Испытание проводят для всех лекарственных препаратов для офтальмологического применения потенциометрическим методом в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание не проводят при наличии соответствующего обоснования.

Осмоляльность. Для капель глазных, представляющих собой водные растворы, определяют значение осмолярности или осмоляльности в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.32](#). Осмоляльность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Размер частиц. Испытание проводят для лекарственных препаратов для офтальмологического применения в виде мягких лекарственных форм, суспензий или эмульсий для офтальмологического применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.25](#). Определение размера частиц в суспензиях, эмульсиях, мягких лекарственных формах.

Металлические частицы. Испытание проводят для мазей глазных, упаковка которых представляет собой металлические тубы, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.27](#). Металлические частицы в мазях глазных.

Вязкость. Испытание проводят для гелей глазных, представляющих собой растворы карбомера, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.10](#). Метод ротационной вискозиметрии.

Дополнительные испытания, указанные ниже, определяются видом лекарственной формы лекарственного препарата и применяются к определенным лекарственным препаратам для офтальмологического применения.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения в виде лекарственной формы Капли глазные должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.9](#). Капли и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Растворы для промывания глаз, а также капли глазные, представляющие собой лекарственную форму Растворы, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.25](#). Растворы и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные формы Капли глазные, представляющие собой суспензии, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.33](#). Суспензии и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные формы Капли глазные, представляющие собой эмульсии, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.39](#). Эмульсии и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения, представляющие собой лекарственные формы Таблетки, Порошки или Лиофилизаты, предназначенные для приготовления капель глазных, должны соответствовать соответствующим общим фармакопейным статьям: [2.5.1.34](#). Таблетки (исключая показатели Распадаемость, Растворение), [2.5.1.24](#). Порошки (исключая показатель Размер частиц), [2.5.1.14](#). Лиофилизаты и требованиям, указанным в соответствующих частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения, представляющие собой лекарственные формы Мази глазные, Кремы глазные, Гели глазные, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты для офтальмологического применения, представляющие собой лекарственную форму Пленки глазные из биорастворимых полимеров, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.22](#). Пленки (исключая показатель Растворение) и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

УПАКОВКА

Лекарственные препараты для офтальмологического применения выпускают в стерильных однодозовых и многодозовых упаковках с контролем первого вскрытия.

Многодозовая упаковка капель глазных должна содержать не более 10 мл лекарственного препарата, при отсутствии другого обоснования. Мази глазные, гели глазные, кремы глазные упаковывают в стерильные, сжимаемые, мелкочемические тубы со встроенным или приложенным наконечником массой лекарственного препарата не более 10 г, при отсутствии другого обоснования.

Объем раствора для промывания глаз в многодозовой упаковке должен быть не более 200 мл, при отсутствии другого обоснования.

205030040-2022

2.5.3.4. Лекарственные препараты для парентерального применения

Лекарственные препараты для парентерального применения представляют собой стерильные препараты, предназначенные для введения в организм человека или животного с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек путем инъекций, инфузий или имплантации.

Требования настоящей общей фармакопейной статьи не распространяются на лекарственные препараты для парентерального применения, полученные из крови человека, иммунобиологические и радиофармацевтические.

Особые требования могут применяться для лекарственных препаратов для парентерального применения, используемых в ветеринарии в зависимости от вида животного.

Лекарственные препараты для инъекций и лекарственные препараты для инфузий выпускают в следующих лекарственных формах:

- жидкие лекарственные формы: растворы для инъекций, суспензии для инъекций, эмульсии

для инъекций; растворы для инфузий, эмульсии для инфузий; концентраты для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий;

- мягкие лекарственные формы: гели для инъекций, гели для подкожного введения;

- твердые лекарственные формы: порошки для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий; лиофилизаты для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий.

Лекарственные препараты для парентерального применения, полученные после разведения концентратов, растворения порошков или лиофилизатов для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий, или диспергирования порошков или лиофилизатов для приготовления лекарственных препаратов для инъекций, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам для инъекций или лекарственным препаратам для инфузий.

Лекарственные препараты для парентерального применения могут быть выпущены в однодозовых или многодозовых упаковках.

Лекарственные препараты для парентерального применения могут быть малого объема - выпускаемые в упаковках с номинальным содержанием 100 мл и менее, и большого объема - выпускаемые в упаковках с номинальным содержанием более 100 мл.

Лекарственные препараты для имплантации выпускают в следующих лекарственных формах:

- твердые лекарственные формы: имплантаты, включая имплантаты интравитреальные; таблетки для имплантации;

- жидкие лекарственные формы: суспензии для имплантации.

Общие требования к лекарственным препаратам для парентерального применения приведены в общей фармакопейной [статье 2.5.3.1](#). Лекарственные препараты, общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и общих фармакопейных статьях на конкретную лекарственную форму.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Все лекарственные препараты для парентерального применения должны быть стерильными.

Методы и условия стерилизации лекарственных препаратов для парентерального применения должны обеспечивать их стерильность и соответствие лекарственного препарата общей фармакопейной [статье 2.1.6.1](#). Стерильность.

Лекарственные препараты для парентерального применения в зависимости от физико-химических характеристик действующих веществ могут быть получены с использованием финишной стерилизации или без нее (асептические условия).

Способ получения лекарственных препаратов для парентерального применения зависит от вида лекарственной формы.

Для получения лекарственных препаратов для парентерального применения используют воду для инъекций.

Для получения неводных растворов лекарственных препаратов для парентерального

применения используют жирные растительные масла или органические растворители, разрешенные к использованию в производстве лекарственных средств.

В составе комплексных растворителей могут быть применены этанол, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие вспомогательные вещества.

При использовании жирных растительных масел для получения лекарственных препаратов для парентерального применения следует обращать особое внимание на внешний вид растворителя: масло должно быть прозрачным при температуре 10 °С, без запаха или почти без запаха, а также на соответствие таких показателей качества, как кислотное число, число омыления, йодное число требованиям частной фармакопейной статьи и (или) нормативного документа по качеству, установленного для конкретного масла.

Для получения лекарственных препаратов для парентерального применения могут быть использованы вспомогательные вещества различных функциональных классов, например, обеспечивающие изотоничность лекарственного препарата относительно крови, регулирующие рН, улучшающие растворимость действующих веществ, антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы и другие вещества при надлежащем обосновании.

В лекарственных препаратах для парентерального применения, содержащих антимикробные консерванты и антиоксиданты, необходимо проводить испытания по идентификации и количественному их определению с указанием пределов (верхнего и нижнего) их содержания.

При этом содержание некоторых вспомогательных веществ в лекарственных препаратах для парентерального применения должно быть обосновано. Вспомогательные вещества, содержащие ртуть и катионные поверхностно-активные соединения, вещества, подобные хлорбутанолу, крезолу и фенолу, представляющие собой серы диоксид или калия или натрия сульфит, бисульфит и метабисульфит, должны использоваться в количествах, не превышающих концентраций, регламентированных соответствующими актами Союза, а при их отсутствии - актами государств - членов Союза.

В лекарственные препараты для инъекций в многодозовой упаковке антимикробные консерванты добавляют в необходимой концентрации независимо от способа стерилизации, за исключением тех случаев, когда активная фармацевтическая субстанция обладает достаточной антимикробной активностью.

Лекарственные препараты для инъекций с объемом введения в одноразовой дозе более 15 мл, при отсутствии соответствующего обоснования, а также лекарственные препараты для внутрисердечных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости и предназначенных для новорожденных, не должны содержать антимикробных консервантов.

Лекарственные препараты для инфузий не должны содержать антимикробных консервантов и, как правило, должны быть изотоничны по отношению к крови человека и животного.

Основа для гелей для парентерального применения должна обладать вязкостью, обеспечивающей модифицированное высвобождение действующего вещества в месте введения.

При производстве лекарственных препаратов для парентерального применения, содержащих диспергированные частицы и представляющих собой гетерогенные, комбинированные дисперсные системы, должна быть предусмотрена технология, обеспечивающая получение и контроль частиц необходимого размера. Эмульсии для инъекций и инфузий не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который при взбалтывании должен быстро диспергироваться с

образованием достаточно стабильной суспензии, чтобы обеспечить необходимую дозу введения.

Лекарственные препараты для парентерального применения производят с использованием материалов и методов, исключающих возможность микробной контаминации и роста микроорганизмов и обеспечивающих их стерильность и соответствие лекарственного препарата общей фармакопейной [статье 2.1.6.1](#) Стерильность.

Растворители, используемые для разведения перед применением лекарственных препаратов для парентерального применения в виде жидких лекарственных форм, должны выдерживать дополнительные требования по показателям Бактериальные эндотоксины ([2.1.6.8.](#)) или Пирогенность ([2.1.6.2](#)).

Лекарственные препараты для инъекций и инфузий могут быть выпущены готовыми к применению или быть приготовленными непосредственно перед применением в виде восстановленных лекарственных форм из порошков или лиофилизатов, предназначенных для получения лекарственных препаратов для инъекций или инфузий путем растворения, или из порошков или лиофилизатов, предназначенных для получения лекарственных препаратов для инъекций путем диспергирования их в соответствующем растворителе, или из концентратов, предназначенных для получения лекарственных препаратов для инъекций или инфузий после разведения в соответствующем растворителе до требуемой концентрации.

Упаковка, укупорочные средства, материалы, используемые для производства упаковки, укупорочных средств и других элементов упаковки лекарственных препаратов для парентерального применения, должны соответствовать требованиям, предъявляемым к материалам, используемым для производства упаковки и к упаковке. При отсутствии другого обоснования упаковка лекарственных препаратов для парентерального применения должна быть достаточно прозрачна для проведения визуального контроля содержимого, за исключением упаковки для имплантатов.

Система упаковки и укупорки лекарственных препаратов для парентерального применения должна обеспечивать герметичность. Испытания на герметичность упаковки проводят при контроле технологического процесса производства лекарственных препаратов для парентерального применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.19](#). Определение герметичности упаковки.

Если продукты вымывания из системы упаковки и укупорки лекарственных препаратов для парентерального применения могут оказать влияние на их безопасность и эффективность, необходимо предусмотреть дополнительные испытания. При фармацевтической разработке лекарственного препарата, при изучении его стабильности, в рамках контроля технологического процесса производства растворы для инфузий в полимерной упаковке должны быть подвергнуты испытаниям на экстрагируемые вещества, а растворы для инфузий в упаковке из поливинилхлорида - дополнительно по показателю Гемолитически действующие вещества.

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные препараты для парентерального применения должны выдерживать следующие испытания.

Описание. Лекарственные препараты для парентерального применения характеризуют, отмечая внешний вид (агрегатное состояние, форму, размеры и др.) и основные физические, органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Стерильность. Испытание проводят для всех лекарственных препаратов для парентерального применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#).

Стерильность.

Бактериальные эндотоксины или Пирогенность. Испытание проводят для всех лекарственных препаратов для парентерального применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.8](#). Бактериальные эндотоксины или общей фармакопейной [статьей 2.1.6.2](#). Пирогенность.

Для ветеринарных лекарственных парентеральных препаратов испытания по показателям качества Бактериальные эндотоксины или Пирогенность проводят в том случае, если объем однократно вводимой дозы лекарственного препарата составляет 15 мл или более и доза равна 0,2 мл или более на килограмм массы тела.

Аномальная токсичность. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.3](#). Аномальная токсичность для лекарственных препаратов для парентерального применения, полученных из сырья природного происхождения; для лекарственных препаратов для инъекций и инфузий в упаковках из полимерных материалов и в других случаях, если имеются соответствующие указания в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству. Испытание не проводят при наличии соответствующего обоснования.

Гистамин и (или) Депрессорные вещества. Испытания проводят для лекарственных препаратов для парентерального применения, предназначенных для внутрисосудистого введения и полученных из активных фармацевтических субстанций, которые могут обладать депрессорным действием (субстанции микробиологического или животного происхождения), в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.4](#). Испытание на гистамин и (или) общей фармакопейной [статьей 2.1.6.5](#). Испытание на депрессорные вещества.

pH. Испытание проводят для лекарственных препаратов для парентерального применения, представляющих собой жидкие лекарственные формы непосредственно или после восстановления, в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.3](#). Потенциометрическое определение pH и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Видимые механические включения. Проводят испытание для лекарственных препаратов для парентерального применения на видимые механические включения.

Невидимые механические включения. Испытание проводят для лекарственных препаратов для парентерального применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.10](#). Механические включения: невидимые частицы.

Однородность дозированных единиц. Испытание проводят в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц для лекарственных препаратов для парентерального применения в виде дозированных лекарственных форм или выпускаемых в однодозовой упаковке.

Осмоляльность. Для лекарственных препаратов для инфузий определяют значение осмолярности или осмоляльности в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.2.32](#). Осмоляльность и требованиями, указанными в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству.

Извлекаемый объем. Испытание проводят для лекарственных препаратов для парентерального применения в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.9](#). Испытание на извлекаемый объем парентеральных лекарственных препаратов.

Дополнительные испытания, указанные ниже, определяются видом лекарственной формы лекарственного препарата и применяются к определенным лекарственным препаратам для парентерального применения.

Лекарственные препараты для парентерального применения, выпускаемые в виде лекарственной формы Растворы должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.25](#). Растворы и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты для парентерального применения, выпускаемые в виде мягких лекарственных форм, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты, представляющие собой Концентраты, предназначенные для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.12](#). Концентраты, и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты, представляющие собой Порошки, предназначенные для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий или Лиофилизаты, предназначенные для приготовления лекарственных препаратов для инъекций или инфузий, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.24](#). Порошки (исключая показатель Размер частиц) или общей фармакопейной [статьи 2.5.1.14](#). Лиофилизаты и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты, представляющие собой Суспензии для инъекций, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.33](#). Суспензии и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты, представляющие собой Эмульсии для инъекций или Эмульсии для инфузий должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.39](#). Эмульсии и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Лекарственные препараты для парентерального применения, представляющие собой Имплантаты, должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.8](#). Имплантаты и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству.

Таблетки для имплантации должны соответствовать общей фармакопейной [статье 2.5.1.34](#). Таблетки (исключая показатель Распадаемость) и требованиям, указанным в частных фармакопейных статьях и (или) нормативных документах по качеству. Отсутствие показателя Растворение при испытании Таблеток для имплантации должно быть обосновано.

УПАКОВКА

Лекарственные препараты для парентерального применения выпускают в стерильных однодозовых (ампулы, картриджи, преднаполненные шприцы, индивидуальная упаковка имплантатов и др.) или в многодозовых (бутылки, флаконы и др.) воздухонепроницаемых упаковках с контролем первого вскрытия.

Объем лекарственных препаратов, представляющих собой растворы для парентерального применения в однодозовой упаковке, должен быть достаточным для однократного введения, но не должен превышать 1 л.

Лекарственные препараты для парентерального применения, предназначенные для внутрисердечных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, должны выпускаться только в однодозовых упаковках.

2.5.4.1. Внутриматочные ветеринарные лекарственные препараты

Внутриматочные ветеринарные лекарственные препараты выпускаются в жидких, мягких или твердых лекарственных формах, а также в виде пен, предназначены для непосредственного введения в матку (шейку, полость или дно) с целью достижения местного эффекта. Они содержат 1 или более действующих веществ в подходящем носителе или основе. Для введения в матку могут использоваться соответствующие аппликаторы и катетеры.

Твердые лекарственные формы для внутриматочного введения представляют собой суппозитории внутриматочные, палочки внутриматочные, таблетки внутриматочные, капсулы внутриматочные, таблетки для приготовления растворов внутриматочных, таблетки для приготовления суспензий для внутриматочного введения, порошки для приготовления растворов внутриматочных, порошки для приготовления суспензий для внутриматочного введения; мягкие лекарственные формы - мази для внутриматочного применения, кремы для внутриматочного введения, гели для внутриматочного применения; жидкие лекарственные формы - растворы внутриматочные, эмульсии внутриматочные, суспензии для внутриматочного введения, концентраты для приготовления растворов внутриматочных, концентраты для приготовления эмульсий внутриматочных, а также концентраты для приготовления суспензий для внутриматочного введения.

Пены внутриматочные - трехфазные аэрозоли, так называемые пенные аэрозоли, представляющие собой систему из растворов, эмульсий или суспензий действующих веществ с добавлением поверхностно-активных вспомогательных веществ, находящихся под давлением газа-пропеллента.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

При разработке внутриматочных ветеринарных лекарственных препаратов следует учитывать, что лекарственная форма должна быть удобна непосредственно для внутриматочного введения, либо должна снабжаться устройством для введения (аппликаторы, катетеры и др.). Вспомогательные вещества (консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, загустители, пропелленты, поверхностно-активные вещества и др.) должны быть фармацевтически совместимы, обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственных форм и не должны вызывать нежелательное местное действие в используемых концентрациях.

Состав и технология производства внутриматочных ветеринарных лекарственных препаратов должны обеспечивать равномерное распределение действующего(их) вещества(в) в носителе или основе, а также стабильность лекарственной формы в процессе хранения.

Методика и критерии оценки эффективности консервантов, входящих в состав препаратов, приведены в общей фармакопейной [статье 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Особенности технологии производства внутриматочных ветеринарных лекарственных препаратов приведены в общих фармакопейных статьях на различные виды лекарственных форм:

- растворы внутриматочные - общая фармакопейная [статья 2.5.1.25](#). Растворы;
- эмульсии внутриматочные - общая фармакопейная [статья 2.5.1.39](#). Эмульсии;
- суспензии для внутриматочного введения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.33](#).

Суспензии;

- пены внутриматочные - общая фармакопейная [статья 2.5.1.18](#). Пены лекарственные и общая фармакопейная [статья 2.5.1.2](#). Аэрозоли;

- таблетки внутриматочные, таблетки для приготовления растворов внутриматочных, таблетки для приготовления суспензий для внутриматочного введения, порошки для приготовления растворов внутриматочных, порошки для приготовления суспензий для внутриматочного введения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.34](#). Таблетки и общая фармакопейная [статья 2.5.1.24](#). Порошки;

- капсулы внутриматочные - общая фармакопейная [статья 2.5.1.10](#). Капсулы;

- суппозитории внутриматочные, палочки внутриматочные - общая фармакопейная [статья 2.5.1.32](#). Суппозитории и палочки;

- мази для внутриматочного применения, кремы для внутриматочного введения, гели для внутриматочного применения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы.

При производстве, упаковке и хранении внутриматочных ветеринарных лекарственных препаратов предпринимают меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

При производстве твердых лекарственных форм обеспечивается однородность массы или, если применимо, однородность содержания действующего вещества.

В ходе разработки внутриматочных ветеринарных лекарственных препаратов должно быть подтверждено, что из однодозового контейнера с жидкими или мягкими лекарственными формами извлекается количество препарата с установленным номинальным содержанием.

ИСПЫТАНИЯ

Внутриматочные ветеринарные лекарственные препараты должны выдерживать требования соответствующих общих фармакопейных статей на лекарственные формы и методы их анализа.

Для внутриматочных ветеринарных лекарственных препаратов определяют массу или объем содержимого упаковки в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

Для дозированных и однодозовых лекарственных форм препаратов определяют однородность массы доз в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц или общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата.

Критерии оценки эффективности антимикробных консервантов должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Внутриматочные ветеринарные лекарственные препараты должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

Пенообразующие внутриматочные таблетки, капсулы и суппозитории дополнительно контролируются в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.1.18](#). Пены лекарственные и методами анализа, описанными в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

Таблетки, за исключением тех, которые предназначены для пролонгированного местного действия, а также суппозитории должны отвечать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.1.9.2](#). Распадаемость суппозитория и вагинальных таблеток, ректальных и вагинальных капсул.

Порошки и таблетки для приготовления внутриматочных растворов и суспензий дополнительно должны контролироваться после растворения на соответствие требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.25](#). Растворы или общей фармакопейной [статьи 2.5.1.33](#). Суспензии в зависимости от конечной лекарственной формы.

Пены внутриматочные контролируются в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.1.18](#). Пены лекарственные (если иное не указано в частной фармакопейной статье).

Испытания на подлинность определяются входящими в состав препарата действующими веществами, реже вспомогательными веществами (антимикробными консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами и др.). Для оценки подлинности рекомендуется сочетание физико-химических (ВЭЖХ, ТСХ, ГХ и др.) и химических или биологических методов анализа.

Для определения содержания действующего (действующих) и при необходимости вспомогательных веществ рекомендуется использовать физико-химические (ВЭЖХ, ГХ, спектрофотометрия), химические (титриметрия), микробиологические и другие методы, представленные в соответствующем нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Если не указано иначе в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или в частной фармакопейной статье, содержание определяемых веществ выражают в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности для не дозированных лекарственных форм или в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности в одной дозе для дозированных лекарственных форм.

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения.

Материалы первичной и вторичной (потребительской) упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути введения лекарственной формы.

При выпуске в многодозовом контейнере препарат должен содержать подходящий консервант в соответствующей концентрации, за исключением случаев, когда сам препарат обладает достаточными антимикробными свойствами. Внутриматочные ветеринарные лекарственные препараты в многодозовых контейнерах должны снабжаться специальными устройствами (например, одноразовые наконечники для введения) для предотвращения микробной контаминации.

МАРКИРОВКА

На вторичной (потребительской) упаковке указывают входящие в состав вспомогательные вещества без указания их количества, если нет других указаний в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Для многодозовых лекарственных форм указывают срок хранения лекарственного

препарата после первого вскрытия.

Для однодозовых лекарственных форм указывают наименование и содержание действующих веществ в 1 дозе, для многодозовых - содержание действующих веществ в 1 дозе, с указанием количества доз в упаковке.

Для недозированных лекарственных форм приводят наименование действующих веществ и их количества в определенной массе (объеме) лекарственного препарата.

При необходимости должны быть предупредительные надписи в зависимости от лекарственной формы препарата и вида упаковки.

ХРАНЕНИЕ

Условия хранения должны обеспечивать стабильность лекарственного препарата в течение всего установленного срока его годности в заявленном виде упаковки.

Условия хранения препаратов, выпускаемых в контейнерах под давлением, должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.2](#). Аэрозоли.

Если допускается хранение препарата между введениями, должны быть предприняты меры, предотвращающие его микробную контаминацию.

Требования к условиям хранения приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

205040002-2022

2.5.4.2. Ветеринарные лекарственные препараты в жидких лекарственных формах для наружного применения

Ветеринарные лекарственные препараты в жидких лекарственных формах для наружного применения содержат одно или несколько действующих веществ в соответствующем носителе, предназначены для нанесения на неповрежденную, поврежденную кожу (в том числе раневые, ожоговые поверхности), соски вымени, кожно-волосистой покров, копыта (копытца), когти с целью достижения местного или системного эффекта.

Ветеринарные лекарственные препараты в жидких лекарственных формах для наружного применения выпускаются в виде растворов, эмульсий, суспензий, шампуней.

По способу введения и применения выделяют несколько видов ветеринарных лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах для наружного применения:

- препараты для поливания (растворы, эмульсии или суспензии для наружного применения);
- препараты для точечного нанесения (растворы, эмульсии или суспензии для наружного применения);
- концентраты для опрыскивания, купания, обработки дистальных отделов конечностей животных (концентраты для приготовления растворов, эмульсий или суспензий для наружного применения);
- препараты для обработки сосков вымени животных (растворы для наружного применения);
- шампуни (растворы, эмульсии или суспензии для наружного применения).

Препараты для поливания предназначены для профилактической и (или) лечебной обработки животных при паразитарных болезнях. Применяют путем капельного нанесения на срединную линию спины вдоль позвоночника, в объемах, указанных в инструкции по применению препарата.

Препараты для точечного нанесения предназначены для профилактической, лечебной обработки при паразитарных болезнях животных. Применяют путем капельного нанесения на неповрежденную кожу в области шеи у основания черепа или позвоночника животного.

Концентраты для опрыскивания, купания, обработки дистальных отделов конечностей животных - ветеринарные препараты высокой концентрации, предназначенные для применения после растворения, диспергирования в соответствующем растворителе до требуемой концентрации. Животных полностью погружают в емкость или опрыскивают разведенным препаратом.

Препараты для обработки сосков вымени животных предназначены для профилактической обработки сосков вымени до и после доения путем их погружения в раствор, протирания, обработки методом распыления.

Шампуни предназначены для нанесения на кожно-волосной покров животного и последующего смывания водой. Содержат поверхностно-активные вещества. При смешивании с водой образуют пену.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Ветеринарные лекарственные препараты в жидких лекарственных формах для наружного применения разрабатывают с учетом их назначения и предполагаемого способа применения. Вспомогательные вещества (консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, загустители, поверхностно-активные вещества, смягчающие вещества, растворители, пропелленты, корригенты, пленкообразователи и др.) должны обеспечить оптимальные технологические характеристики лекарственных форм, не должны оказывать дополнительный терапевтический эффект и вызывать нежелательное местное действие в используемых концентрациях.

Методика и критерии оценки эффективности консервантов, входящих в состав препаратов, приведены в общей фармакопейной [статье 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Особенности технологии производства ветеринарных лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах для наружного применения приведены в общих фармакопейных статьях на различные виды лекарственных форм:

- растворы для наружного применения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.25](#). Растворы;
- эмульсии для наружного применения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.39](#). Эмульсии;
- суспензии для наружного применения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.33](#). Суспензии;
- шампуни - общая фармакопейная [статья 2.5.1.36](#). Шампуни лекарственные.

При разработке дозированных лекарственных форм должно быть подтверждено, что предложенный состав и технология производства обеспечивают однородность дозирования.

При производстве, упаковке, хранении и транспортировании ветеринарных лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах для наружного применения предпринимают меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических

субстанций и вспомогательных веществ для их производства или стерильность (для препаратов, наносимых на раневые и (или) ожоговые поверхности) в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#). Стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Ветеринарные лекарственные препараты в жидких лекарственных формах для наружного применения должны выдерживать требования соответствующих общих фармакопейных статей на лекарственные формы и методы их анализа.

Для ветеринарных лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах для наружного применения определяют массу или объем содержимого упаковки в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

Для препаратов, выпускаемых в многодозовой упаковке, определяют равномерность распределения действующего вещества в единице дозированной лекарственной формы в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Критерии оценки эффективности антимикробных консервантов должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Ветеринарные лекарственные препараты в жидких лекарственных формах для наружного применения должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

Препараты, предназначенные для нанесения на раневые и (или) ожоговые поверхности, должны быть стерильны и выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.1.6.1](#). Стерильность.

Испытания на подлинность определяются входящими в состав препарата действующими веществами, реже вспомогательными (антимикробными консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами и др.) веществами. Для оценки подлинности рекомендуется сочетание физико-химических (ВЭЖХ, ТСХ, ГХ и др.) и химических методов анализа.

Для определения содержания действующего (действующих) и при необходимости вспомогательных веществ рекомендуется использовать физико-химические (ВЭЖХ, ГХ, спектрофотометрия), химические (титриметрия) и микробиологические и другие методы, представленные в соответствующем нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Если не указано иначе в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье, содержание определяемых веществ выражают в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности для не дозированных лекарственных форм или в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности в 1 дозе для дозированных лекарственных форм.

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения.

Материалы первичной и вторичной (потребительской) упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути введения лекарственной формы.

Препараты, содержащие летучие компоненты, хранят в герметичной упаковке.

Препараты, предназначенные для нанесения на раневые и (или) ожоговые поверхности, упаковывают в стерильную плотно укупоренную первичную упаковку с контролем первого вскрытия.

При выпуске в многодозовом контейнере препарат должен содержать подходящий консервант в соответствующей концентрации, за исключением случаев, когда сам препарат обладает достаточными антимикробными свойствами.

МАРКИРОВКА

Для стерильных лекарственных форм на упаковке приводят указание о стерильности лекарственного препарата.

На вторичной (потребительской) упаковке указывают входящие в состав вспомогательные вещества без указания их количества, если нет других указаний в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Для многодозовых лекарственных форм указывают срок хранения лекарственного препарата после первого вскрытия.

Для однодозовых лекарственных форм указывают наименование и содержание действующих веществ в 1 дозе, для многодозовых - содержание действующих веществ в 1 дозе, с указанием количества доз в упаковке.

Для недозированных лекарственных форм приводят наименование действующих веществ и их количества в определенной массе (объеме) лекарственного препарата.

При необходимости должны быть предупредительные надписи в зависимости от лекарственной формы препарата и вида упаковки.

205040003-2022

2.5.4.3. Ветеринарные лекарственные препараты в мягких лекарственных формах для приема внутрь

Ветеринарные лекарственные препараты в мягких лекарственных формах для приема внутрь (обычно в виде паст или гелей для приема внутрь) состоят из одного или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в однофазной или многофазной основе из синтетических и природных веществ.

В состав ветеринарных лекарственных препаратов в мягких лекарственных формах для приема внутрь в качестве вспомогательных веществ могут входить антимикробные консерванты, диспергирующие, суспендирующие, буферизирующие, смачивающие, растворяющие и другие компоненты, а также загустители, эмульгаторы, стабилизаторы, ароматизаторы и подсластители.

Ветеринарные лекарственные препараты в мягких лекарственных формах для приема внутрь предназначены для применения в ротовой полости или для доставки действующих веществ в желудочно-кишечный тракт после проглатывания.

Ветеринарные лекарственные препараты в мягких лекарственных формах для приема внутрь обычно выпускаются в одно- или многодозовых контейнерах, таких как шприцы, позволяющих точно дозировать препараты в соответствии с массой животного. Каждая доза из многодозового контейнера применяется с помощью дозирующего устройства, предназначенного для измерения определенного объема/массы.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Технология производства ветеринарных лекарственных препаратов в мягких лекарственных формах для приема внутрь должна обеспечивать максимальное диспергирование и равномерное распределение действующих веществ в основе. Основу следует выбирать с учетом назначения, эффективности, безопасности лекарственного средства, биодоступности действующих веществ, совместимости компонентов, реологических свойств, стабильности лекарственной формы в течение срока годности. Консистенция паст и гелей должна обеспечивать легкость применения препаратов внутрь.

Необходимость использования в составе ветеринарных лекарственных препаратов в мягких лекарственных формах для приема внутрь antimicrobных консервантов должна быть обоснована. Методика и критерии оценки эффективности консервантов, входящих в состав препаратов, приведены в общей фармакопейной [статье 2.3.1.1](#). Эффективность antimicrobных консервантов.

При производстве, упаковке, хранении и транспортировании ветеринарных лекарственных препаратов в мягких лекарственных формах для приема внутрь предпринимают меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.

При разработке дозированных лекарственных форм должно быть подтверждено, что предложенный состав и технология производства обеспечивают однородность дозирования.

Герметичность упаковки контролируют в процессе производства мягких лекарственных форм, упакованных в шприцы и тубы.

ИСПЫТАНИЯ

Ветеринарные лекарственные препараты в мягких лекарственных формах для приема внутрь должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы.

Для ветеринарных лекарственных препаратов в мягких лекарственных формах для приема внутрь определяют массу или объем содержимого упаковки в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

Для препаратов, выпускаемых в дозируемых лекарственных формах, определяют однородность распределения действующих веществ в единицах дозированной лекарственной формы в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц.

Критерии оценки эффективности antimicrobных консервантов должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.3.1.1](#). Эффективность antimicrobных консервантов.

Ветеринарные лекарственные препараты в мягких лекарственных формах для приема внутрь должны выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.3.1.2](#). Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства (критерии приемлемости должны соответствовать категории ЗА для твердых (неводных) препаратов для приема внутрь).

Испытания подлинности определяются входящими в состав препарата действующими веществами, реже вспомогательными веществами (antimicrobными консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами и др.). Для оценки подлинности рекомендуется сочетание физико-химических (ВЭЖХ, ТСХ, ГХ и др.) и химических методов анализа.

Для определения содержания действующего (действующих) и при необходимости

вспомогательных веществ рекомендуется использовать физико-химические (ВЭЖХ, ГХ, спектрофотометрия), химические (титриметрия), микробиологические и другие методы, представленные в соответствующем нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Если не указано иначе в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье, содержание определяемых веществ выражают в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности для не дозированных лекарственных форм или в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности в одной дозе для дозированных лекарственных форм.

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения.

Материалы первичной и вторичной (потребительской) упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути введения лекарственной формы.

При выпуске в многодозовом контейнере препарат должен содержать подходящий консервант в соответствующей концентрации, за исключением случаев, когда сам препарат обладает достаточными антимикробными свойствами.

Ветеринарные лекарственные препараты в мягких лекарственных формах для приема внутрь хранят в герметичной упаковке.

МАРКИРОВКА

На вторичной (потребительской) упаковке указывают входящие в состав вспомогательные вещества, если нет других указаний в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Для многодозовых лекарственных форм указывают срок хранения лекарственного препарата после первого вскрытия.

Для однодозовых лекарственных форм указывают наименование и содержание действующих веществ в одной дозе, для многодозовых - содержание действующих веществ в одной дозе, с указанием количества доз в упаковке.

Для недозированных лекарственных форм приводят наименование действующих веществ и их количества в определенной массе лекарственного препарата.

При необходимости должны быть предупредительные надписи в зависимости от лекарственной формы препарата и вида упаковки.

ХРАНЕНИЕ

Условия хранения должны обеспечивать стабильность лекарственного препарата в течение всего установленного срока его годности в заявленном виде упаковки.

Если допускается хранение препарата между введениями, должны быть предприняты меры, предотвращающие его микробную контаминацию.

Требования к условиям хранения приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

2.5.4.4. Интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты

Интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты содержат одно или несколько действующих веществ в подходящем носителе или основе, должны быть стерильными, предназначены для введения в молочную железу через сосковый канал с целью достижения местного лечебно-профилактического эффекта.

Интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты могут быть в жидкой (растворы для интрацистернального введения, эмульсии для интрацистернального введения, суспензии для интрацистернального введения) или в мягкой (мази для интрацистернального применения, гели для интрацистернального применения, кремы для интрацистернального введения) лекарственных формах.

Интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты предназначены для лечения маститов крупного и мелкого рогатого скота в сухостойный период или в период лактации.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Технология производства интрацистернальных ветеринарных лекарственных препаратов должна обеспечивать максимальное диспергирование и равномерное распределение действующих веществ в носителе или основе, а также стабильность лекарственной формы в процессе хранения.

Носитель или основу следует выбирать с учетом назначения, эффективности, безопасности лекарственного средства, биодоступности действующих веществ, совместимости компонентов, реологических свойств, стабильности лекарственной формы в течение срока годности.

Консистенция мазей, гелей и кремов должна обеспечивать легкость введения в молочную железу через сосковый канал.

Вспомогательные вещества (консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, загустители и др.) должны быть фармацевтически совместимы, обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы и не должны вызывать нежелательное местное действие в используемых концентрациях.

Методика и критерии оценки эффективности консервантов, входящих в состав препаратов, приведены в общей фармакопейной [статье 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Особенности технологии производства интрацистернальных ветеринарных лекарственных препаратов приведены в общих фармакопейных статьях на различные виды лекарственных форм:

- растворы для интрацистернального введения (общая фармакопейная [статья 2.5.1.25](#). Растворы;

- эмульсии для интрацистернального введения (общая фармакопейная [статья 2.5.1.39](#). Эмульсии;

- суспензии для интрацистернального введения (общая фармакопейная [статья 2.5.1.33](#). Суспензии;

- мази для интрацистернального применения, гели для интрацистернального применения и кремы для интрацистернального введения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы.

При производстве, упаковке и хранении интрацистернальных ветеринарных лекарственных препаратов предпринимаются меры, обеспечивающие их стерильность и исключающие возможность их контаминации и роста микроорганизмов в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.6.1](#). Стерильность.

ИСПЫТАНИЯ

Интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты должны выдерживать требования соответствующих общих фармакопейных статей на лекарственные формы и методы их анализа.

Мягкие лекарственные формы интрацистернальных ветеринарных лекарственных препаратов (мази для интрацистернального применения, гели для интрацистернального применения, кремы для интрацистернального введения) должны отвечать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы.

Для интрацистернальных ветеринарных лекарственных препаратов определяют извлекаемый объем, а также массу или объем содержимого упаковки в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

При введении в состав препаратов антимикробных консервантов должны быть предусмотрены соответствующие методы определения их подлинности и количества. Критерии оценки эффективности антимикробных консервантов должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты должны быть стерильны и выдерживать требования общей фармакопейной [статьи 2.1.6.1](#). Стерильность.

Испытания на подлинность определяются входящими в состав препарата действующими веществами, реже вспомогательными (антимикробными консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами и др.) веществами. Для оценки подлинности рекомендуется сочетание физико-химических (ВЭЖХ, ТСХ, ГХ и др.) и химических методов анализа.

Для определения содержания действующего (действующих) и вспомогательных веществ рекомендуется использовать физико-химические (ВЭЖХ, ГХ, спектрофотометрия), химические (титриметрия), микробиологические и другие методы, представленные в соответствующем нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Если не указано иначе в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье, содержание определяемых веществ выражают в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности для не дозированных лекарственных форм или в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности в одной дозе для дозированных лекарственных форм.

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство условиях хранения.

Материалы первичной и вторичной (потребительской) упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути введения лекарственной формы.

Если иное не обосновано, интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты выпускают в контейнерах для одноразового применения для введения только через один

сосковый канал молочной железы.

При выпуске в многодозовом контейнере препарат должен содержать подходящий консервант в соответствующей концентрации, за исключением случаев, когда сам препарат обладает достаточными антимикробными свойствами. Интрацистернальные ветеринарные лекарственные препараты в многодозовых контейнерах должны снабжаться специальными устройствами (например, одноразовые наконечники для введения сосковый канал) для предотвращения микробной контаминации вымени.

МАРКИРОВКА

На вторичной (потребительской) упаковке указывают входящие в состав вспомогательные вещества без указания их количества, если нет других указаний в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Для многодозовых лекарственных форм указывают срок хранения лекарственного препарата после первого вскрытия упаковки.

Для однодозовых лекарственных форм указывают наименование и содержание действующих веществ в одной дозе, для многодозовых - содержание действующих веществ в одной дозе, с указанием количества доз в упаковке.

При необходимости должны быть предупредительные надписи в зависимости от лекарственной формы препарата и вида упаковки.

ХРАНЕНИЕ

Условия хранения должны обеспечивать стабильность лекарственного препарата в течение всего установленного срока его годности, указанного в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство, в заявленном виде упаковки.

Если допускается хранение препарата между введениями, должны быть предприняты меры, предотвращающие его микробную контаминацию.

Требования к условиям хранения приводят в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

205040005-2022

2.5.4.5. Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций

Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций выпускаются в жидких или твердых лекарственных формах, предназначены для введения в дыхательную систему животных действующего (действующих) вещества (веществ) в виде дисперсий твердых или жидких частиц в газовой среде с целью оказания местного или системного действия.

Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций могут содержать одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в соответствующем носителе или основе.

Лекарственные формы ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций должны обеспечивать требуемую концентрацию действующего (действующих) вещества (веществ) в определенном объеме помещения в течение заданного времени.

Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций в жидких лекарственных формах представляют собой растворы для ингаляций, суспензии для ингаляций или эмульсии для

ингаляций и предназначены для преобразования в аэрозоль или спрей для ингаляций с помощью соответствующего оборудования или устройства (распылителей, аэрозольных генераторов и др.).

Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций в твердых лекарственных формах представляют собой порошки, таблетки, а также лиофилизаты для приготовления растворов для ингаляций или суспензий для ингаляций.

Твердые лекарственные формы применяются путем распыления в виде аэрозоля или спрея после приготовления из них растворов или суспензий, а также в виде аэрозоля (при термическом испарении) или путем термической возгонки действующего (действующих) вещества (веществ) под воздействием высокой температуры в процессе тления вспомогательных веществ.

Если в твердые лекарственные формы в качестве действующего (действующих) вещества (веществ) входят эфирные масла, то при тлении под воздействием высокой температуры происходит их термическое испарение с образованием аэрозоля.

Если твердые лекарственные формы содержат в качестве действующего вещества йод кристаллический, то при тлении под воздействием высокой температуры происходит его термическая возгонка.

В составе твердых лекарственных форм, применяемых путем термического испарения или термической возгонки, в качестве вспомогательных веществ используют основу для термического испарения или термической возгонки, окислители для инициирования реакции окисления (тления), а также пламегасители для предотвращения процесса горения. Процесс тления должен происходить равномерно, без образования искр и пламени.

В процессе тления твердые лекарственные формы должны окисляться полностью. Процесс термического испарения или термической возгонки не должен приводить к разрушению действующего (действующих) вещества (веществ) под воздействием высокой температуры.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Общие требования к производству и изготовлению ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций приведены в общей фармакопейной [статье 2.5.3.1](#). Лекарственные препараты и общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы.

При разработке ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций следует учитывать, что лекарственная форма должна быть удобной и безопасной при применении.

Вспомогательные вещества должны быть фармацевтически совместимы, обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы в используемых концентрациях, не должны отрицательно влиять на основное терапевтическое действие, не являться токсичными и не должны неблагоприятно воздействовать на функции слизистой оболочки дыхательных путей животных.

В зависимости от типа лекарственной формы и природы действующего (действующих) вещества (веществ) ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций могут содержать пропелленты, растворители, разбавители, антимицробные консерванты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие и солюбилизующие агенты, основу для термического испарения или термической возгонки, окислители для инициирования реакции окисления (тления), пламегасители для предотвращения процесса горения и т.д.

На стадии разработки ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций должно быть экспериментально подтверждено достижение требуемой концентрации действующего (действующих) вещества (веществ) в определенном объеме помещения в течение заданного промежутка времени.

Технология производства ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций должна обеспечивать равномерное распределение действующего (действующих) вещества (веществ) в носителе или основе, а также стабильность лекарственной формы в процессе хранения.

Особенности технологии производства ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций приведены в общей фармакопейной [статье 2.5.1.25](#). Растворы, общей фармакопейной [статье 2.5.1.33](#). Суспензии, общей фармакопейной [статье 2.5.1.39](#). Эмульсии, общей фармакопейной [статье 2.5.1.24](#). Порошки, общей фармакопейной [статье 2.5.1.34](#). Таблетки, общей фармакопейной [статье 2.5.1.14](#). Лиофилизаты.

Если в состав ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций входят летучие вещества, в процессе производства контролируют герметичность упаковки.

ИСПЫТАНИЯ

Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.3.1](#). Лекарственные препараты и выдерживать испытания, характерные для лекарственной формы, в виде которой получены лекарственные препараты, согласно общей фармакопейной [статье 2.5.1.1](#). Лекарственные формы и общей фармакопейной статье на конкретную лекарственную форму.

Для ветеринарных лекарственных препаратов для ингаляций определяют массу или объем содержимого упаковки в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

Жидкие лекарственные формы, представляющие собой растворы, суспензии, эмульсии (в том числе, полученные из твердых лекарственных форм путем растворения или диспергирования в соответствующем растворителе) должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.25](#). Растворы, общей фармакопейной [статьи 2.5.1.33](#). Суспензии, общей фармакопейной [статьи 2.5.1.39](#). Эмульсии.

Твердые лекарственные формы (кроме предназначенных для применения путем термического испарения или термической возгонки) должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.24](#). Порошки, общей фармакопейной [статьи 2.5.1.34](#). Таблетки, общей фармакопейной [статьи 2.5.1.14](#). Лиофилизаты.

Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций в форме таблеток для применения путем термического испарения или термической возгонки контролируют по показателям Описание, Однородность массы, Потеря в массе при высушивании или Вода в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.1.34](#). Таблетки.

Ветеринарные лекарственные препараты для ингаляций в форме порошков для применения путем термического испарения или термической возгонки контролируют по показателям Описание, Размер частиц, Потеря в массе при высушивании или Вода в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.5.1.24](#). Порошки.

Твердые лекарственные формы (порошки, таблетки), предназначенные для применения путем термического испарения или термической возгонки, дополнительно должны контролироваться по следующим показателям:

Возгораемость и характер тления - определение возможности приведения в действие от источника огня, а также визуальное определение характера, насыщенности и цвета продуктов термического испарения или термической возгонки при тлении контролируется в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.9.28](#). Возгораемость и характер тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных.

Время тления (определение времени от начала тления до его окончания) контролируется в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.9.29](#). Определение времени тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных.

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения.

Материалы первичной и вторичной (потребительской) упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути применения.

Для препаратов, содержащих летучие компоненты, должна быть предусмотрена герметичная упаковка.

МАРКИРОВКА

На вторичной (потребительской) упаковке указывают наименование действующих веществ и их количества в определенной массе (объеме) лекарственного препарата, а также входящие в состав вспомогательные вещества без указания их количества, если нет других указаний в нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

При необходимости должны быть предупредительные надписи в зависимости от лекарственной формы препарата и вида упаковки.

205040006-2022

2.5.4.6. Ветеринарные лекарственные препараты для пчел

Ветеринарные лекарственные препараты для пчел предназначены для применения с лечебно-профилактической целью при заболеваниях медоносных пчел.

Ветеринарные лекарственные препараты для пчел могут быть в виде лекарственных форм:

- жидкие (растворы для наружного применения, растворы для приема внутрь, суспензии для наружного применения, суспензии для приема внутрь, эмульсии для наружного применения, концентраты для приготовления растворов для наружного применения, концентраты для приготовления растворов для приема внутрь, концентраты для приготовления суспензий для наружного применения, концентраты для приготовления суспензий для приема внутрь, концентраты для приготовления эмульсий для наружного применения);

- экстракты для наружного применения, экстракты для приема внутрь;

- мягкие (пасты для наружного применения, пасты для приема внутрь, гели для наружного применения, гели для приема внутрь);

- твердые (порошки для наружного применения, порошки для приема внутрь, порошки для приготовления растворов для наружного применения, порошки для приготовления растворов для приема внутрь, порошки для приготовления суспензий для наружного применения, порошки для приготовления суспензий для приема внутрь, лиофилизаты для приготовления растворов для наружного применения, лиофилизаты для приготовления растворов для приема внутрь, лиофилизаты для приготовления суспензий для наружного применения, лиофилизаты для приготовления суспензий для приема внутрь);

- пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные.

По способу действия выделяют несколько категорий ветеринарных лекарственных препаратов для пчел:

- препараты контактного действия (растворы для наружного применения, суспензии для наружного применения, эмульсии для наружного применения, концентраты для приготовления растворов для наружного применения, концентраты для приготовления суспензий для наружного применения, концентраты для приготовления эмульсий для наружного применения, экстракты для наружного применения, пасты для наружного применения, гели для наружного применения, порошки для наружного применения, порошки для приготовления растворов для наружного применения, порошки для приготовления суспензий для наружного применения, лиофилизаты для приготовления растворов для наружного применения, лиофилизаты для приготовления суспензий для наружного применения): действующее (действующие) вещество (вещества) воздействует на организм пчел путем физического контакта насекомого с препаратом;

- препараты для приема внутрь (растворы для приема внутрь, суспензии для приема внутрь, концентраты для приготовления растворов для приема внутрь, концентраты для приготовления суспензий для приема внутрь, экстракты для приема внутрь, пасты для приема внутрь, гели для приема внутрь, порошки для приема внутрь, лиофилизаты для приготовления растворов для приема внутрь, лиофилизаты для приготовления суспензий для приема внутрь): скармливают пчелам в смеси с сахарным сиропом или специальным кормом - канди (смесь воды, муки и сахара);

- препараты, применяемые в виде аэрозоля (при термическом испарении) или путем термической возгонки действующего (действующих) вещества (веществ) под воздействием высокой температуры в процессе тления вспомогательных веществ (пластины ветеринарные, шнуры ветеринарные);

Ветеринарные лекарственные препараты для пчел в жидких лекарственных формах содержат одно или несколько действующих веществ в соответствующем носителе, предназначены для наружного применения или приема внутрь с целью достижения местного и (или) системного эффекта.

Концентраты - жидкая лекарственная форма, предназначенная для применения после разбавления (разведения) в соответствующем растворителе до требуемой концентрации. Концентраты могут содержать одно или несколько действующих веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ. Концентраты также используют для получения других лекарственных форм (растворов, суспензий, эмульсий).

Экстракты - лекарственная форма ветеринарных лекарственных препаратов для пчел, представляющая собой концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья.

Экстракты могут быть получены на основе одного вида лекарственного растительного сырья (простые) и на основе смеси нескольких видов лекарственного растительного сырья (сложные, комплексные).

Мягкие лекарственные формы ветеринарных лекарственных препаратов для пчел содержат значительное количество (более 20%) тонкоизмельченных твердых веществ (пасты) или представляют собой коллоидные дисперсии, полученные путем гелеобразования с использованием специальных веществ (гели).

Порошки - твердая лекарственная форма ветеринарных лекарственных препаратов для пчел, состоящая из отдельных сухих частиц различной степени дисперсности, обладающая свойством сыпучести.

Лиофилизаты - твердая лекарственная форма ветеринарных лекарственных препаратов для пчел в виде порошка или пористой массы, полученная путем лиофилизации лекарственных средств жидкой или мягкой консистенции.

Порошки и лиофилизаты могут быть использованы для приготовления других лекарственных форм ветеринарных лекарственных препаратов для пчел путем растворения/диспергирования в соответствующем растворителе: растворов, суспензий.

Пластины ветеринарные - лекарственная форма, состоящая из твердой основы с равномерно распределенным в ней действующим (действующими) веществом (веществами). Основа может быть из древесного шпона, картона или полимерных материалов.

Пластины ветеринарные размещают внутри ульев путем подвешивания в межрамочном пространстве. Для этой цели пластины могут иметь отверстия.

При применении пластин ветеринарных высвобождение действующего (действующих) вещества (веществ) происходит за счет структуры и специфических химических, физических и физико-химических свойств подобранных материалов или основы и действующего (действующих) вещества (веществ).

Шнуры ветеринарные - твердая лекарственная форма, состоящая из основы (шнура) с равномерно распределенным в ней действующим (действующими) веществом (веществами). Основа может быть из волокон растительного происхождения.

Ветеринарные лекарственные препараты для пчел выпускают в одно- или многодозовых упаковках, позволяющих разместить препараты в улье после вскрытия упаковки или перенести определенную дозу препарата на подложку.

Жидкие лекарственные формы дозируют по объему из расчета на 1 семью пчел (улей) или 1 межрамочное пространство (улочка).

Мягкие и твердые лекарственные формы ветеринарных лекарственных препаратов для пчел дозируют по массе из расчета 1 упаковка на семью (улей).

Пластины ветеринарные и шнуры ветеринарные дозируют по количеству единиц пластин или шнуров из расчета на пчелиную семью (улей).

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

При разработке лекарственных препаратов следует учитывать, что лекарственная форма должна быть удобна непосредственно для применения внутри улья. Вспомогательные вещества (консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, загустители и др.) должны быть фармацевтически совместимы, обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственных форм и не должны вызывать нежелательное действие на пчел в используемых концентрациях.

Состав и технология производства лекарственных препаратов должны обеспечивать равномерное распределение действующего (действующих) вещества (веществ) в носителе или основе, а также стабильность лекарственной формы в процессе хранения.

При разработке дозированных лекарственных форм должно быть подтверждено, что предложенный состав и технология производства обеспечивают однородность дозирования.

Необходимость использования в составе лекарственных препаратов antimicrobных консервантов должна быть обоснована. Методика и критерии оценки эффективности консервантов, входящих в состав препаратов, приведены в общей фармакопейной [статье 2.3.1.1.](#)

Эффективность антимикробных консервантов.

Особенности технологии производства лекарственных препаратов приведены в общих фармакопейных статьях на различные виды лекарственных форм:

- растворы для наружного применения, растворы для приема внутрь - общая фармакопейная [статья 2.5.1.25](#). Растворы;

- эмульсии для наружного применения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.39](#). Эмульсии;

- суспензии для наружного применения и суспензии для приема внутрь - общая фармакопейная [статья 2.5.1.33](#). Суспензии;

- концентраты для приготовления растворов для наружного применения, концентраты для приготовления растворов для приема внутрь, концентраты для приготовления эмульсий для наружного применения - общая фармакопейная [статья 2.5.1.12](#). Концентраты;

- пасты для наружного применения, пасты для приема внутрь, гели для наружного применения, гели для приема внутрь - в общей фармакопейной [статье 2.5.1.40](#). Мягкие лекарственные формы;

- экстракты для наружного применения, экстракты для приема внутрь - в общей фармакопейной [статье 2.5.1.37](#). Экстракты;

- порошки для наружного применения, порошки для приема внутрь, порошки для приготовления растворов для наружного применения, порошки для приготовления растворов для приема внутрь, порошки для приготовления суспензий для наружного применения, порошки для приготовления суспензий для приема внутрь - в общей фармакопейной [статье 2.5.1.24](#). Порошки;

- лиофилизаты для приготовления растворов для наружного применения, лиофилизаты для приготовления растворов для приема внутрь, лиофилизаты для приготовления суспензий для наружного применения, лиофилизаты для приготовления суспензий для приема внутрь - в общей фармакопейной [статье 2.5.1.14](#). Лيوфилизаты.

При производстве лекарственных препаратов твердых лекарственных форм обеспечивается однородность массы или, если применимо, однородность содержания действующего вещества.

В ходе разработки лекарственных препаратов должно быть подтверждено, что из однодозового контейнера с жидкими или мягкими лекарственными формами извлекается количество препарата с установленным номинальным содержанием.

Если в состав лекарственных препаратов входят летучие вещества, в процессе производства контролируют герметичность упаковки.

ИСПЫТАНИЯ

Лекарственные препараты должны выдерживать требования соответствующих общих фармакопейных статей на лекарственные формы и методы их анализа.

Для лекарственных препаратов определяют массу или объем содержимого упаковки в соответствии с требованиями общей фармакопейной [статьи 2.1.9.17](#). Масса (объем) содержимого упаковки.

Для дозированных и однодозовых лекарственных форм лекарственных препаратов определяют однородность массы доз в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.14](#). Однородность дозированных единиц или общей фармакопейной [статьей 2.1.9.5](#). Однородность

массы единицы дозированного лекарственного препарата.

Критерии оценки эффективности антимикробных консервантов должны соответствовать требованиям общей фармакопейной [статьи 2.3.1.1](#). Эффективность антимикробных консервантов.

Лекарственные препараты в виде порошков и лиофилизатов для приготовления растворов и суспензий дополнительно должны контролироваться на соответствие требованиям общей фармакопейной [статьи 2.5.1.25](#). Растворы или общей фармакопейной [статьи 2.5.1.33](#). Суспензии в зависимости от конечной лекарственной формы.

Лекарственные препараты в виде пластин ветеринарных и шнуров ветеринарных следует контролировать по внешнему виду и размерам (длине, ширине и толщине).

Лекарственные препараты в форме пластин ветеринарных и шнуров ветеринарных, применяемые в виде аэрозоля (при термическом испарении) или путем термической возгонки действующего (действующих) вещества (веществ), дополнительно должны контролироваться в соответствии с общей фармакопейной [статьей 2.1.9.28](#). Возгораемость и характер тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных, а также общей фармакопейной [статьей 2.1.9.29](#). Определение времени тления лекарственных препаратов в виде пластин ветеринарных, шнуров ветеринарных и твердых лекарственных форм для ингаляций ветеринарных.

Испытания на подлинность определяются входящими в состав лекарственного препарата действующими веществами, реже вспомогательными веществами (антимикробными консервантами, антиоксидантами, стабилизаторами и др.).

Для оценки подлинности рекомендуется сочетание физико-химических (ВЭЖХ, ТСХ, ГХ и др.) и химических или биологических методов анализа.

Для определения содержания действующего (действующих) и при необходимости вспомогательных веществ рекомендуется использовать физико-химические (ВЭЖХ, ГХ, спектрофотометрия), химические (титриметрия), микробиологические и другие методы, представленные в соответствующем нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство или частной фармакопейной статье.

Если не указано иначе в частной фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство, содержание определяемых веществ выражают в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности для не дозированных лекарственных форм или в массовых, массово-объемных единицах или единицах активности в одной дозе для дозированных лекарственных форм.

УПАКОВКА

Упаковка должна обеспечивать качество лекарственного препарата в течение установленного срока годности в заявленных условиях хранения.

Материалы первичной и вторичной (потребительской) упаковки должны быть разрешены для производства данного вида упаковки с учетом пути применения лекарственной формы.

Для лекарственных препаратов, содержащих летучие компоненты, должна быть предусмотрена герметичная упаковка.

При выпуске в многодозовом контейнере лекарственный препарат должен содержать подходящий консервант в соответствующей концентрации, за исключением случаев, когда сам препарат обладает достаточными антимикробными свойствами.

МАРКИРОВКА

Маркировка ветеринарных лекарственных препаратов для пчел осуществляется в соответствии с требованиями действующих нормативных документов при отсутствии других указаний в фармакопейной статье или нормативном документе на ветеринарное лекарственное средство.

Приложение

401000000-2019

4.1. Алкоголетрические таблицы

Таблица 4.1.-1. - Соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием этанола в растворе

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
0,99823	0,00	0,00	0,00	0,00
80	12	16	13	16
0,9978	23	29	23	29
6	34	43	34	43
4	44	56	44	56
2	55	70	55	70
0	66	83	66	83
0,9968	77	97	77	97
6	87	1,10	87	1,10
4	98	24	98	24
2	1,09	38	1,09	38
0	20	51	19	51
0,9958	31	65	32	66
6	42	79	41	80
4	52	92	52	93
2	63	2,06	63	2,07

0	74	20	74	21
0,9948	85	34	85	35
6	96	48	96	50
4	2,07	62	2,07	64
2	19	76	18	78
0	29	90	29	92
0,9938	41	3,04	40	3,06
6	52	18	51	20
4	63	32	62	34
2	75	46	73	48
0	86	60	84	63
0,9928	97	74	95	77
6	3,09	89	3,07	92
4	20	4,03	18	4,06
2	32	17	29	20
0	44	32	41	36
0,9918	55	46	52	50
6	67	61	64	65
4	78	75	75	80
2	90	90	87	95
0	4,02	5,05	99	5,10
0,9908	14	20	4,10	25
6	26	35	22	41
4	38	50	34	56
2	50	65	46	71
0	62	80	58	87
0,9898	75	95	70	6,02
6	87	6,10	81	17
4	99	26	94	34
2	5,11	41	5,06	49

0	24	57	19	65
0,9888	37	73	31	81
6	49	88	43	97
4	62	7,04	56	7,13
2	75	20	68	29
0	87	36	81	46
0,9878	6,00	52	94	62
6	13	67	6,05	77
4	26	83	18	94
2	39	99	31	8,10
0	52	8,15	43	27
0,9868	65	32	57	44
6	78	48	69	61
4	92	64	82	77
2	7,05	80	95	93
0	18	97	7,08	9,11
0,9858	32	9,13	21	27
6	45	30	34	45
4	58	47	47	62
2	72	63	60	78
0	85	80	73	96
0,9848	99	97	87	10,13

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
6	8,12	10,13	8,00	30
4	26	30	13	47
2	39	47	26	65

0	53	63	39	82
0,9838	67	80	52	99
6	80	97	66	11,17
4	94	11,14	79	34
2	9,08	31	93	52
0	22	48	9,06	70
0,9828	35	65	19	87
6	49	82	33	12,04
4	63	99	46	22
2	77	12,16	60	40
0	91	34	74	58
0,9818	10,05	51	87	75
6	19	68	10,01	93
4	34	85	14	13,11
2	48	13,03	28	29
0	62	20	42	47
0,9808	76	38	56	66
6	91	55	69	83
4	11,05	73	84	14,02
2	20	90	97	20
0	34	14,08	11,11	38
0,9798	49	26	25	57
6	64	44	40	76
4	78	62	54	94
2	93	79	67	15,12
0	12,07	97	82	31
0,9788	22	15,15	96	50
6	37	34	12,11	69
4	52	52	25	88
2	67	70	39	16,07

0	81	88	53	26
0,9778	96	16,06	68	44
6	13,11	25	83	66
4	27	43	97	83
2	42	61	13,11	17,01
0	57	80	26	21
0,9768	72	98	40	40
6	87	17,17	55	60
4	14,02	35	69	79
2	18	54	84	99
0	33	73	99	18,19
0,9758	49	91	14,14	38
6	64	18,10	29	58
4	80	29	44	78
2	96	48	59	97
0	15,11	67	74	19,17
0,9748	27	86	89	37
6	43	19,05	15,04	57
4	58	24	19	77
2	74	43	34	97
0	90	62	49	20,16
0,9738	16,05	81	64	36
6	21	20,00	79	56
4	37	19	94	76
2	52	37	16,08	95
0	68	56	23	21,15
0,9728	84	75	38	35
6	99	93	52	54
4	17,15	21,12	67	74
2	30	31	82	94

0	45	49	96	22,13
0,9718	61	68	17,11	33
6	76	86	25	52
4	92	22,05	40	72
2	18,07	23	55	91
0	22	41	69	23,10
0,9708	37	60	84	31
6	52	78	98	50
4	67	96	18,12	69
2	83	23,14	26	88
0	98	32	41	24,07
0,9698	19,13	50	55	26
6	28	68	69	45
4	43	86	83	64
2	58	24,04	97	83
0	73	22	19,12	25,02
0,9688	88	40	26	21
6	20,03	57	39	40
4	18	75	53	59
2	33	93	68	77
0	47	25,11	82	96
0,9678	62	28	95	26,15
6	77	46	20,09	34

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
4	92	64	24	53
2	21,07	81	37	72

0	21	99	51	91
0,9668	36	26,16	65	27,09
6	50	34	79	28
4	65	51	92	47
2	80	68	21,06	65
0	94	85	19	83
0,9658	22,09	27,03	33	28,02
6	23	20	47	20
4	37	37	60	38
2	52	54	74	56
0	66	71	87	75
0,9648	81	88	22,00	93
6	95	28,05	14	29,12
4	23,09	22	27	29
2	23	38	40	47
0	38	55	53	65
0,9638	52	72	67	83
6	66	88	79	30,00
4	80	29,05	93	18
2	94	21	23,05	36
0	24,08	38	19	54
0,9628	22	54	32	71
6	36	71	45	90
4	50	87	58	31,07
2	64	30,03	70	24
0	78	19	83	42
0,9618	92	35	95	60
6	25,05	52	24,09	78
4	19	68	21	95
2	32	84	34	32,12

0	46	31,00	47	30
0,9608	59	16	59	48
6	73	31	71	63
4	86	47	84	81
2	26,00	63	96	98
0	13	78	25,08	33,14
0,9598	26	94	21	31
6	39	32,09	33	48
4	52	24	45	64
2	65	39	56	81
0	78	54	68	96
0,9588	92	69	80	34,13
6	27,04	84	92	29
4	17	99	26,04	46
2	30	33,14	16	62
0	43	29	27	79
0,9578	55	44	39	95
6	68	59	51	35,11
4	81	73	62	26
2	94	88	74	43
0	28,06	34,03	86	59
0,9568	19	17	97	75
6	31	31	27,08	90
4	43	45	19	36,06
2	56	60	31	22
0	68	74	42	37
0,9558	80	88	53	53
6	93	35,02	64	68
4	29,05	16	75	84
2	17	30	86	99

0	29	44	97	37,15
0,9548	41	58	28,07	30
6	53	72	19	46
4	65	85	30	51
2	77	99	41	76
0	89	36,13	52	92
0,9538	30,01	26	62	38,06
6	13	40	73	21
4	25	53	83	36
2	36	67	94	51
0	48	80	29,05	66
0,9528	60	94	16	81
6	72	37,07	26	96
4	84	20	36	39,10
2	95	34	47	25
0	31,07	47	57	40
0,9518	18	60	68	55
6	30	73	78	69
4	41	86	88	84
2	53	99	98	98
0	64	38,12	30,09	40,12
0,9508	76	25	19	27
6	87	38	29	42
4	99	51	39	56

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
2	32,10	64	50	70

0	21	77	60	85
0,9498	33	90	70	41,00
6	44	39,03	81	14
4	55	15	90	28
2	66	28	31,00	42
0	78	40	10	56
0,9488	89	53	20	71
6	33,00	66	30	86
4	11	78	40	99
2	22	91	50	42,14
0	33	40,04	60	28
0,9478	44	46	70	42
6	55	28	79	56
4	66	41	89	70
2	77	53	99	84
0	88	65	32,08	98
0,9468	99	78	18	43,12
6	34,10	90	28	26
4	21	41,02	38	39
2	32	15	48	54
0	43	27	57	68
0,9458	54	39	67	81
6	65	51	76	95
4	76	63	86	44,08
2	86	75	95	22
0	97	87	33,05	35
0,9448	35,08	99	14	49
6	19	42,11	24	63
4	29	23	33	76
2	40	35	43	90

0	50	46	51	45,03
0,9438	61	58	61	17
6	71	70	70	30
4	82	82	80	44
2	93	94	89	58
0	36,03	43,05	98	71
0,9428	13	17	34,07	84
6	24	28	16	97
4	34	39	25	46,10
2	45	51	34	23
0	55	62	43	36
0,9418	65	74	52	49
6	76	85	61	62
4	86	97	70	75
2	96	44,08	79	88
0	37,07	19	88	47,01
0,9408	17	30	96	14
6	27	42	35,06	27
4	37	53	15	41
2	47	64	23	53
0	58	75	32	66
0,9398	68	86	41	79
6	78	98	50	93
4	88	45,09	59	48,06
2	98	20	68	18
0	38,09	31	76	31
0,9388	19	42	85	43
6	29	53	94	56
4	39	64	36,02	69
2	49	75	11	82

0	59	86	20	95
0,9378	69	97	28	49,07
6	79	46,08	37	20
4	89	19	46	33
2	99	30	54	46
0	39,09	41	63	58
0,9368	19	52	72	71
6	29	63	80	84
4	39	73	88	96
2	49	84	97	50,08
0	59	95	37,06	21
0,9358	69	47,06	14	34
6	79	17	23	47
4	89	27	31	59
2	99	38	40	72
0	40,09	49	48	85
0,9348	19	59	56	97
6	29	70	65	51,10
4	38	81	73	22
2	48	92	82	35
0	58	48,02	90	47
0,9338	68	13	99	60
6	78	23	38,07	72
4	88	33	15	84
2	98	44	23	97

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		

0	41,07	54	31	52,09
0,9328	17	65	40	22
6	27	75	48	34
4	36	86	56	46
2	46	96	64	58
0	56	49,07	73	71
0,9318	65	17	81	83
6	75	27	89	95
4	85	38	97	53,08
2	94	48	39,05	20
0	42,04	58	13	32
0,9308	13	69	22	45
6	23	79	30	56
4	33	89	38	68
2	42	99	46	80
0	52	50,10	54	93
0,9298	61	20	62	54,05
6	71	30	70	17
4	80	40	78	29
2	90	50	86	41
0	43,00	60	94	53
0,9288	09	71	40,02	66
6	18	81	10	78
4	28	91	18	90
2	37	51,01	26	55,02
0	47	11	34	14
0,9278	56	21	42	26
6	66	31	50	38
4	75	41	58	50
2	85	51	66	92

0	94	61	73	74
0,9268	44,04	71	81	86
6	13	81	89	98
4	23	91	97	56,10
2	32	52,00	41,04	21
0	41	10	12	33
0,9258	51	20	20	45
6	60	30	28	57
4	70	40	36	69
2	79	50	44	81
0	88	60	52	93
0,9248	98	69	59	57,04
6	45,07	79	67	16
4	16	89	74	28
2	26	99	82	40
0	35	53,09	90	52
0,9238	44	18	97	63
6	53	28	42,05	75
4	63	38	13	88
2	72	48	21	58,00
0	81	57	28	11
0,9228	91	67	36	23
6	46,00	77	44	35
4	09	86	21	46
2	18	96	59	58
0	28	54,06	67	70
0,9218	37	15	74	81
6	46	25	82	93
4	55	34	89	59,05
2	65	44	97	17

0	74	54	43,05	29
0,9208	83	63	12	40
6	92	73	20	52
4	47,01	82	27	63
2	10	92	35	75
0	20	55,01	42	86
0,9198	29	11	50	98
6	38	20	57	60,10
4	47	30	65	22
2	56	39	72	33
0	65	48	79	44
0,9188	74	58	87	56
6	83	67	94	67
4	93	77	44,02	79
2	48,02	86	09	91
0	11	95	16	61,02
0,9178	20	56,05	24	14
6	29	14	31	25
4	38	23	38	37
2	47	33	46	49
0	56	42	53	60
0,9168	65	51	60	71
6	75	61	68	83
4	84	70	75	95
2	93	79	82	62,06
0	49,02	89	90	18

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе		
	в процентах	граммов в 100	миллилитров в 100 г

	по массе	по объему	мл при 20 °С	при взвешивании в воздухе
0,9158	11	98	97	29
6	20	57,07	45,04	40
4	29	17	12	53
2	38	26	19	64
0	47	35	26	76
0,9148	56	44	34	87
6	65	53	41	98
4	74	62	48	63,09
2	83	72	56	21
0	92	81	63	32
0,9138	50,01	90	70	44
6	10	99	77	55
4	19	58,08	84	66
2	28	17	91	77
0	37	26	98	89
0,9128	46	35	46,05	64,00
6	55	44	12	11
4	64	54	20	23
2	73	63	27	35
0	82	72	35	46
0,9118	91	81	42	57
6	51,00	90	49	68
4	09	99	56	80
2	18	59,08	63	91
0	27	17	70	65,02
0,9108	36	26	77	14
6	45	35	84	25
4	54	44	91	36

2	63	53	99	48
0	71	62	47,06	59
0,9098	80	71	13	70
6	89	80	20	82
4	98	89	27	93
2	52,07	98	34	66,05
0	16	60,07	41	16
0,9088	25	16	48	27
6	34	25	55	39
4	43	34	62	50
2	52	43	70	61
0	60	52	77	72
0,9078	69	60	83	83
6	78	69	90	95
4	87	78	97	67,06
2	96	87	48,04	17
0	53,05	96	11	29
0,9068	14	61,05	18	41
6	22	14	26	52
4	31	22	32	62
2	40	31	39	73
0	49	40	46	85
0,9058	58	49	53	97
6	67	57	60	68,07
4	75	66	67	19
2	84	75	74	30
0	93	84	81	41
0,9048	24,02	92	87	52
6	11	62,01	94	63
4	19	10	49,01	75

2	28	19	08	87
0	37	27	15	96
0,9038	46	36	22	69,08
6	54	45	29	19
4	63	53	35	30
2	72	62	42	42
0	81	71	50	53
0,9028	89	79	56	63
6	98	88	63	74
4	55,07	97	70	86
2	16	63,05	76	97
0	25	14	83	70,08
0,9018	33	22	90	19
6	42	31	97	30
4	51	40	50,04	42
2	60	48	10	52
0	68	57	17	64
0,9008	77	65	24	75
6	86	74	31	86
4	95	82	37	97
2	56,03	91	44	71,08
0	12	64,00	51	20
0,8998	21	08	58	30
6	30	17	65	42
4	38	25	71	53
2	47	34	78	64
0	56	42	84	75
0,8988	65	51	92	86

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
6	73	59	99	97
4	82	68	51,05	72,08
2	91	76	11	19
0	57,00	85	18	30
0,8978	08	93	25	41
6	17	65,02	32	53
4	26	10	38	63
2	34	18	44	73
0	43	27	52	85
0,8968	52	35	58	96
6	60	43	64	73,06
4	69	52	71	18
2	78	61	78	30
0	87	69	85	41
0,8958	95	77	91	51
6	58,04	86	99	63
4	13	94	52,05	73
2	21	66,02	11	84
0	30	11	18	95
0,8948	39	19	24	74,06
6	47	27	30	17
4	56	36	38	29
2	65	44	44	39
0	74	53	51	51
0,8938	82	61	57	61
6	91	69	64	72
4	59,00	77	70	83

2	08	86	77	95
0	17	94	83	75,05
0,8928	26	67,02	90	16
6	34	11	97	27
4	43	19	53,03	39
2	52	27	09	49
0	60	36	17	61
0,8918	69	44	23	72
6	77	52	29	83
4	86	61	36	94
2	95	69	43	76,05
0	60,03	77	49	15
0,8908	12	85	55	26
6	21	94	62	38
4	29	68,02	69	49
2	38	10	75	59
0	47	18	81	70
0,8898	55	26	88	81
6	64	35	95	93
4	72	43	54,01	77,04
2	81	51	07	14
0	90	59	14	25
0,8888	98	67	20	36
6	61,07	75	26	47
4	15	83	33	57
2	24	91	39	68
0	33	69,00	46	80
0,8878	41	08	52	91
6	50	16	59	78,02
4	58	24	65	12

2	67	32	71	23
0	76	40	78	34
0,8868	84	48	84	45
6	93	56	90	56
4	62,01	64	96	66
2	10	72	55,03	77
0	18	80	09	88
0,8858	27	88	15	99
6	36	96	22	79,10
4	44	70,05	29	21
2	53	12	34	31
0	61	20	41	42
0,8848	70	28	47	53
6	79	36	53	64
4	87	45	60	75
2	96	53	67	86
0	63,04	61	73	97
0,8838	13	69	79	80,08
6	21	77	86	19
4	30	85	92	30
2	39	93	98	40
0	47	71,01	56,05	51
0,8828	56	09	11	62
6	64	17	17	73
4	73	25	24	84
2	82	35	30	95
0	90	41	36	81,06
0,8818	99	49	42	17
6	64,07	57	49	28

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
4	16	65	55	39
2	24	72	61	49
0	33	80	67	60
0,8808	41	88	73	70
6	50	96	80	81
4	59	72,04	86	93
2	67	12	92	82,04
0	76	20	99	15
0,8798	84	28	57,05	25
6	93	36	11	36
4	65,01	44	17	47
2	10	51	23	57
0	18	59	29	68
0,8788	27	67	36	79
6	35	75	42	90
4	44	83	48	83,01
2	52	91	55	12
0	61	98	60	22
0,8778	69	73,06	66	33
6	78	14	73	45
4	86	22	79	56
2	95	29	85	66
0	66,03	37	91	77
0,8768	12	45	97	87
6	20	53	58,03	98
4	29	60	09	84,08

2	37	68	15	19
0	46	76	22	30
0,8758	54	84	28	42
6	63	91	33	51
4	71	99	40	63
2	80	74,07	46	74
0	88	15	52	85
0,8748	97	22	58	95
6	67,05	30	64	85,06
4	14	37	70	16
2	22	45	76	27
0	31	53	82	38
0,8738	39	61	89	49
6	47	68	94	59
4	56	76	59,01	70
2	64	84	07	81
0	73	91	12	91
0,8728	81	99	19	86,03
6	90	75,06	24	12
4	98	14	31	24
2	68,07	22	37	35
0	15	29	42	45
0,8718	24	37	49	56
6	32	45	55	67
4	41	52	61	77
2	49	60	67	89
0	58	68	73	87,00
0,8708	66	75	79	10
6	75	83	85	21
4	83	90	91	31

2	92	98	97	42
0	69,00	76,06	60,03	53
0,8698	08	13	09	63
6	17	21	15	74
4	25	28	21	85
2	34	36	27	96
0	42	43	32	88,06
0,8688	51	51	39	17
6	59	58	44	27
4	68	66	51	38
2	76	74	57	50
0	84	81	62	60
0,8678	93	89	69	71
6	70,01	96	74	81
4	10	77,04	81	93
2	18	11	86	89,02
0	26	19	92	14
0,8668	35	26	998	24
6	43	33	61,03	34
4	52	41	10	46
2	60	48	15	56
0	68	56	22	67
0,8658	77	63	27	77
6	85	70	33	88
4	94	78	39	99
2	71,02	85	44	90,09
0	10	93	51	21
0,8648	19	78,00	56	31
6	27	07	62	41
4	36	15	68	53

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
2	44	22	74	63
0	52	29	79	73
0,8638	61	37	86	84
6	69	44	91	95
4	77	51	97	91,05
2	86	59	62,03	16
0	94	66	08	26
0,8628	72,03	73	14	36
6	11	81	20	47
4	19	88	26	57
2	28	95	31	68
0	37	79,03	38	79
0,8618	44	10	43	90
6	53	17	49	92,00
4	61	24	54	10
2	69	32	60	22
0	78	39	66	32
0,8608	86	46	72	42
6	95	53	77	52
4	73,03	61	83	64
2	11	68	89	74
0	20	75	94	84
0,8598	28	83	63,01	96
6	36	90	06	93,06
4	45	97	12	16

2	53	80,04	17	27
0	61	11	23	37
0,8588	70	19	29	49
6	78	26	35	59
4	86	33	40	70
2	95	40	46	80
0	74,03	47	51	90
0,8578	11	54	57	94,01
6	20	62	63	13
4	28	69	69	23
2	36	76	74	33
0	44	83	80	43
0,8568	53	90	85	54
6	61	97	91	64
4	69	81,05	97	76
2	78	12	64,03	87
0	86	19	08	97
0,8558	94	26	14	95,07
6	75,02	33	19	17
4	11	40	25	28
2	19	47	30	38
0	27	54	36	49
0,8548	35	61	41	59
6	44	68	47	70
4	52	75	52	80
2	60	82	58	90
0	69	89	63	96,01
0,8538	77	96	68	11
6	85	82,03	74	21
4	93	10	80	32

2	76,01	17	85	43
0	10	24	91	53
0,8528	18	31	96	63
6	26	38	65,02	74
4	35	45	08	85
2	43	52	13	95
0	51	59	19	97,06
0,8518	59	66	24	16
6	67	73	30	27
4	76	80	35	38
2	84	87	41	48
0	92	94	46	59
0,8508	77,00	83,01	52	69
6	09	08	57	80
4	17	14	62	89
2	25	21	68	99
0	33	28	73	98,10
0,8498	42	35	79	20
6	50	42	84	31
4	58	49	90	42
2	66	56	95	53
0	74	63	66,01	63
0,8488	83	69	05	73
6	91	76	11	83
4	99	83	16	93
2	78,07	90	22	99,04
0	16	97	28	15
0,8478	24	84,04	33	25
6	32	10	38	34
4	40	17	43	45

2	48	24	49	56
---	----	----	----	----

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
0	56	31	54	67
0,8468	64	38	60	78
6	73	44	65	87
4	81	51	70	98
2	89	58	76	100,08
0	97	65	81	19
0,8458	79,05	71	86	28
6	13	78	91	39
4	22	85	97	50
2	30	91	67,02	60
0	38	98	07	70
0,8448	46	85,05	13	80
6	54	12	18	91
4	62	18	23	101,01
2	70	25	29	12
0	78	32	34	23
0,8438	87	38	39	32
6	95	45	44	42
4	80,03	51	49	52
2	11	58	55	63
0	19	65	60	74
0,8428	27	71	65	83
6	35	78	70	94
4	43	85	76	102,04

2	51	91	81	14
0	60	98	86	25
0,8418	68	86,05	92	36
6	76	11	96	45
4	84	18	68,02	56
2	92	24	07	65
0	81,00	31	12	76
0,8408	08	37	17	85
6	16	44	22	96
4	24	50	27	103,06
2	32	57	33	17
0	40	63	37	26
0,8398	48	70	43	37
6	56	76	48	47
4	64	83	53	58
2	72	89	58	67
0	80	96	63	78
0,8388	88	87,02	68	87
6	96	09	74	98
4	82,04	15	78	104,08
2	12	21	83	18
0	20	28	89	29
0,8378	28	34	93	38
6	36	41	99	49
4	44	47	69,04	59
2	52	53	08	68
0	60	60	14	79
0,8368	68	66	19	89
6	76	72	23	98
4	84	79	29	105,09

2	92	85	34	19
0	83,00	92	39	30
0,8358	08	98	44	40
6	16	88,04	49	49
4	24	11	54	61
2	32	17	59	70
0	40	23	64	80
0,8348	48	29	68	89
6	56	36	74	106,01
4	64	42	79	10
2	72	48	83	20
0	80	54	88	30
0,8338	88	61	94	42
6	96	67	98	51
4	84,04	73	70,03	61
2	11	79	08	70
0	19	86	13	82
0,8328	27	92	18	91
6	35	98	23	107,01
4	43	89,04	28	10
2	51	10	32	20
0	59	16	37	30
0,8318	67	23	43	42
6	74	29	47	52
4	82	35	52	61
2	90	41	57	71
0	98	47	62	80
0,8308	85,06	53	66	91
6	14	59	71	108,00
4	21	65	76	10

2	29	71	81	20
0	37	77	85	29

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
0,8298	45	83	90	39
6	53	90	96	51
4	61	96	71,00	61
2	68	90,02	05	70
0	76	08	10	81
0,8288	84	14	14	90
6	92	20	19	109,00
4	86,00	26	24	10
2	07	32	29	20
0	15	38	33	30
0,8278	23	43	37	38
6	31	49	42	48
4	38	55	47	58
2	46	61	52	68
0	54	67	56	78
0,8268	62	73	61	88
6	69	79	66	98
4	77	85	71	110,08
2	85	91	75	18
0	93	97	80	28
0,8258	87,00	91,03	85	38
6	08	09	89	48
4	16	15	94	58

2	24	20	98	66
0	31	26	72,03	76
0,8248	39	32	08	86
6	47	38	12	96
4	54	44	18	111,06
2	62	50	23	16
0	70	55	27	25
0,8238	78	61	32	35
6	85	67	36	45
4	93	73	41	55
2	88,01	79	45	65
0	08	85	50	75
0,8228	16	90	53	83
6	24	96	58	93
4	31	92,02	63	112,03
2	39	08	68	14
0	47	13	72	22
0,8218	54	19	76	32
6	62	25	81	42
4	69	30	85	51
2	77	36	90	61
0	85	42	94	71
0,8208	92	47	98	81
6	89,00	53	73,03	91
4	08	58	07	113,00
2	15	64	12	10
0	23	70	17	20
0,8198	30	75	20	29
6	38	81	25	39
4	45	87	30	49

2	53	92	34	58
0	60	98	39	68
0,8188	68	93,04	43	78
6	75	09	47	86
4	83	14	51	95
2	91	20	56	114,06
0	98	25	60	15
0,8178	90,06	31	65	25
6	13	36	69	33
4	21	42	73	44
2	28	47	77	53
0	35	53	82	63
0,8168	43	58	86	72
6	50	63	90	80
4	58	69	95	91
2	65	74	99	115,00
0	73	80	74,03	10
0,8158	80	85	07	19
6	88	91	12	30
4	95	96	16	38
2	91,03	94,02	21	49
0	10	07	25	58
0,8148	17	12	29	67
6	25	17	33	76
4	32	23	37	86
2	39	28	41	95
0	47	33	45	116,03
0,8138	54	38	49	12
6	61	43	53	21
4	69	49	58	32

2	76	54	62	41
0	83	59	66	50
0,8128	91	64	70	59

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
6	98	70	74	70
4	92,05	75	78	78
2	13	80	82	87
0	20	85	86	96
0,8118	27	91	91	117,07
6	35	96	95	16
4	42	95,01	99	25
2	49	06	75,03	34
0	56	11	07	43
0,8108	64	16	11	52
6	71	21	15	61
4	78	26	19	70
2	85	31	22	80
0	93	36	26	89
0,8098	93,00	41	30	98
6	07	46	34	118,07
4	14	52	39	18
2	22	57	43	27
0	29	62	47	36
0,8088	36	67	51	45
6	43	72	55	54
4	50	77	59	63

2	58	82	63	73
0	65	87	67	82
0,8078	72	92	71	91
6	79	97	75	119,00
4	86	96,02	79	09
2	94	07	83	18
0	94,01	12	86	27
0,8068	08	16	90	35
6	15	21	94	44
4	22	26	98	53
2	29	31	76,02	63
0	36	36	05	72
0,8058	43	41	09	81
6	50	45	13	89
4	57	50	16	98
2	65	55	20	120,08
0	72	60	24	17
0,8048	79	65	28	26
6	86	70	32	35
4	93	74	35	43
2	95,00	79	39	52
0	07	84	43	61
0,8038	14	89	47	70
6	21	94	51	80
4	28	99	55	89
2	35	97,03	58	97
0	42	08	62	121,06
0,8028	49	12	65	14
6	56	17	69	23
4	63	22	74	33

2	70	26	77	40
0	77	31	81	50
0,8018	84	35	85	58
6	91	40	88	67
4	98	44	92	75
2	96,04	49	96	84
0	11	54	77,00	94
0,8008	18	58	03	122,01
6	25	63	07	11
4	32	67	10	19
2	39	72	14	29
0	46	76	17	36
0,7998	52	81	21	46
6	59	86	25	55
4	66	90	28	63
2	73	95	32	72
0	80	99	35	80
0,7988	87	98,04	38	90
6	93	08	41	98
4	97,00	12	44	123,06
2	07	17	48	16
0	14	21	53	24
0,7978	20	25	56	332
6	27	29	59	40
4	34	34	63	50
2	41	38	66	58
0	47	42	69	66
0,7968	54	47	73	76
6	61	51	76	84
4	67	55	79	92

2	74	59	83	99
0	81	64	86	124,09
0,7958	88	68	90	17
6	94	72	93	25

Таблица 4.1.-1. - Продолжение

Плотность ρ_{20}	Содержание этанола в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20 °С	миллилитров в 100 г при взвешивании в воздухе
	по массе	по объему		
4	98,01	77	97	35
2	08	81	78,00	43
0	14	85	03	51
0,7948	21	89	06	59
6	27	94	09	69
4	34	98	12	77
2	41	99,02	15	85
0	47	06	19	93
0,7938	54	10	22	125,02
6	60	14	25	10
4	67	18	28	18
2	74	22	31	26
0	80	26	34	34
0,7928	87	30	37	43
6	93	34	41	51
4	99,00	38	44	59
2	06	42	47	67
0	13	46	50	75
0,7918	19	50	53	84
6	26	54	56	92
4	32	58	60	126,01

2	38	62	63	09
0	45	66	66	17
0,7908	51	70	69	25
6	58	74	72	33
4	64	78	75	42
2	70	82	78	50
0	77	86	82	58
0,7898	83	89	84	64
6	89	93	87	72
4	96	97	90	81
0,78927	100,00	100,00	78,93	87

Таблица 4.1.-2. - Количество (в граммах при температуре 20 °С) воды и спирта разной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 кг спирта концентрации 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% и 92%

Концентрация взятого спирта, %	30%		40%		50%		60%		70%		80%		90%		92%	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96	262	738	355	645	452	548	555	445	665	335	783	217	913	87	941	59
95	266	734	360	640	459	541	564	436	675	325	795	205	927	73	955	45
94	270	730	366	634	466	534	572	428	686	314	807	193	941	59	970	30
93	275	725	371	629	473	527	581	419	696	304	820	180	956	44	985	15
92	279	721	377	623	481	519	590	410	707	293	832	168	970	30		
91	283	717	383	617	488	512	599	401	717	283	845	155	985	15		
90	287	713	389	611	495	505	608	392	728	272	858	142				
89	292	708	395	605	503	497	617	383	739	261	871	129				
88	296	704	401	599	511	489	627	373	751	249	884	116				
87	301	699	407	593	518	482	636	364	762	238	898	102				
86	305	695	413	587	526	474	646	354	774	226	911	89				
85	310	690	419	581	534	466	656	344	786	214	925	75				
84	315	685	426	574	543	457	666	334	798	202	940	60				
83	320	680	432	568	551	449	676	324	810	190	954	46				
82	325	675	439	561	560	440	687	313	823	177	969	31				
81	330	670	446	554	568	432	698	302	836	164	984	16				
80	335	665	453	547	577	423	709	291	849	151						

79	340	660	460	540	587	413	720	280	863	137						
78	346	654	468	532	596	404	732	268	876	124						
77	351	649	475	525	605	395	743	257	890	110						
76	357	643	483	517	615	385	755	245	905	95						
75	363	637	491	509	625	375	768	232	920	80						
74	369	631	499	501	636	364	781	219	935	65						
73	375	625	507	493	646	354	794	206	951	49						
72	381	619	516	484	657	343	807	193	967	33						
71	388	612	525	475	669	331	821	179	983	17						
70	394	606	534	466	680	320	835	165								
69	401	599	543	457	692	308	849	151								
68	408	592	553	447	704	296	864	136								
67	416	584	562	438	716	284	879	121								
66	423	577	572	428	729	271	895	105								
65	431	569	583	417	742	258	911	89								

95,8	313,2	710,4	365,3	661,5	417,5	611,7	469,7	560,9	521,9	509,2	574,1	456,8	626,3	403,7	678,5	349,8	730,7	295,4	782,9	240,4	835,1	184,7	887,3	128,0	939,5	70,0	991,6	9,9
95,7	313,5	710,0	365,7	661,1	418,0	611,1	470,2	560,3	522,5	508,6	574,7	456,1	627,0	402,9	679,2	349,0	731,5	294,5	783,7	239,4	835,9	183,6	888,2	126,9	940,4	68,9	992,7	8,7
95,6	313,8	709,6	366,1	660,6	418,4	610,6	470,7	559,7	523,0	507,9	575,3	455,4	267,6	402,1	679,9	348,2	732,2	293,6	784,5	238,5	836,8	182,6	889,1	125,8	941,4	67,7	993,7	7,5
95,5	314,1	709,2	366,5	660,1	418,8	610,1	471,2	559,1	523,6	507,3	575,9	454,7	628,3	401,3	680,6	347,3	733,0	292,7	785,3	237,5	837,7	181,6	890,1	124,7	942,4	66,5	994,8	6,2
95,4	314,5	708,8	366,9	659,7	419,3	609,6	471,7	558,5	524,1	506,6	576,5	453,9	628,9	400,5	681,3	346,5	733,7	291,8	786,2	236,5	838,6	180,5	891,0	123,6	943,4	65,4	995,8	5,0
95,3	314,8	708,4	367,3	659,2	419,7	609,1	472,2	558,0	524,7	506,0	577,1	453,2	629,6	399,7	682,1	345,6	734,5	290,9	787,0	235,5	839,5	179,5	891,9	122,5	944,4	64,2	996,8	3,7
95,2	315,1	708,0	367,6	658,8	420,2	608,5	472,7	557,4	525,2	505,3	577,7	452,5	630,3	399,0	682,8	344,8	735,3	290,0	787,8	234,5	840,3	178,4	892,9	121,4	945,4	63,0	997,9	2,5
95,1	315,5	707,6	368,0	658,3	420,6	608,0	473,2	556,8	525,8	504,7	578,3	451,8	630,9	398,2	683,5	343,9	736,1	289,0	788,6	233,6	841,2	177,4	893,8	120,3	946,4	61,8	998,9	1,3

Таблица 4.1.-5. - Таблица для получения спирта различной концентрации при 20 °С

Концентрация разводимого спирта (1000 объемов), %	Желаемая концентрация разведенного спирта												
	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
35	167												
40	335	144											
45	505	290	127										
50	674	436	255	114									
55	845	583	384	229	103								
60	1017	730	514	344	207	95							
65	1189	878	644	460	311	190	88						
70	1360	1027	774	577	417	285	175	81					
75	1535	1177	906	694	523	382	264	163	76				
80	1709	1327	1039	812	630	480	353	246	153	72			
85	1884	1478	1172	932	738	578	443	329	231	144	68		
90	2061	1630	1306	1052	847	677	535	414	310	218	138	65	
95	2239	1785	1443	1174	957	779	629	501	391	295	209	133	64

Примечание: цифра в месте пересечения горизонтальной и вертикальной строк указывает объем воды при 20 °С, который следует прилить к 1000 объемам спирта имеющейся концентрации при 20 °С, для получения разведения.

Таблица 4.1.-6. - Количество (в миллилитрах при температуре 20 °С) воды и спирта концентрации от 96,6% до 97,0%, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л (при температуре 20 °С) спирта концентрации 40%, 70%, 80%, 90%, 95%.

Концентрация взятого спирта, %	40%		70%		80%		90%		95%	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96,6	414,1	615,8	724,6	302,7	828,2	193,0	931,7	79,4	983,4	19,8
96,7	413,7	616,3	723,9	303,6	827,3	194,0	930,7	80,6	982,4	21,0
96,8	413,2	616,8	723,1	304,5	826,5	195,7	929,7	81,7	981,4	22,3
96,9	412,8	617,4	722,4	305,4	825,6	196,1	928,8	82,9	980,4	23,5
97,0	412,4	617,9	721,7	306,3	824,7	197,1	927,8	84,0	979,4	24,7
