

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Масла жирные растительные

ОФС.1.5.2.0002.15

Взамен ГФ X, ст. 472

Масла жирные растительные – это природные смеси, состоящие из триацилглицеридов (сложных эфиров глицерина с различными, как правило, высшими жирными кислотами).

При комнатной температуре растительные жирные масла имеют жидкую (персиковое, миндальное, подсолнечное масло) или твердую (плотную) консистенцию (масло какао).

В состав жидких жирных масел могут входить ненасыщенные жирные кислоты, содержащие 1, 2, 3 или 4 и более двойных связей. Как правило, чем больше непредельных кислот входит в состав триацилглицеридов жирного масла, тем выше его склонность к высыханию. В зависимости от состава триглицеридов и химической структуры высших жирных кислот жирные масла подразделяются на:

- невысыхающие, в триглицеридах которых преобладает олеиновая кислота (оливковое, персиковое, миндальное масло);
- полувсыхающие, в триглицеридах которых преобладает линолевая кислота (подсолнечное масло);
- высыхающие, в триглицеридах которых преобладает линоленовая кислота (льняное масло).

В состав триглицеридов твердых жирных растительных масел входят насыщенные кислоты (лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, арахидиновая и др.).

Масла жирные, не обладающие выраженной фармакологической

активностью, используют в качестве вспомогательных веществ (персиковое, миндальное, подсолнечное, льняное масло).

В состав жирных масел могут входить различные биологически активные вещества в виде жирных кислот семейств омега-3 или омега-6; каротиноиды; токоферолы; стерины; лигнаны или другие соединения, которые обуславливают соответствующее фармакологическое действие жирного масла (слабительное, гепатопротекторное, антисклеротическое, ранозаживляющее и т.д.).

Название исходного лекарственного растительного сырья, способы его обработки (высушенное, свежесобранное, цельное, измельченное), а также наименование производящего растения на русском и латинском языках (род, вид, семейство, от которого оно получено), должны указываться в фармакопейных статьях или нормативной документации.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Масла жирные растительного происхождения, как правило, получают из плодов и семян растений методом холодного или горячего прессования. Затем отжатое (сырое) масло при необходимости очищают (рафинируют). Очистка проводится с целью удаления посторонних примесей и может включать такие стадии, как фильтрация, гидратация, щелочная очистка, дезодорация и другие.

При необходимости в жирные масла может быть добавлен соответствующий антиоксидант.

В производстве лекарственных форм для парентерального применения должны использоваться только невысыхающие жирные масла, получаемые методом холодного прессования и подвергнутые дополнительной очистке.

В фармакопейной статье или нормативной документации на жирное масло конкретного наименования должен быть указан источник получения – наименование исходного лекарственного растительного сырья на русском и латинском языках с указанием рода, вида и семейства, способа получения,

очистки или модификации жирного масла, названия введенных экзогенных антиоксидантов.

ИСПЫТАНИЯ

Жирные масла оценивают по следующим показателям качества: «Описание»; «Подлинность»; «Растворимость»; «Плотность»; «Температура затвердевания» и/или «Температура плавления»; «Показатель преломления»; «рН» и/или «Кислотное число»; «Число омыления»; «Йодное число»; «Перекисное число» и/или «Индекс окисленности», и/или «Анизидиновое число»; «Неомыляемые вещества»; «Летучие вещества»; «Тяжелые металлы»; «Мыла»; «Объем содержимого упаковки» или «Извлекаемый объем»; «Микробиологическая чистота» или «Стерильность», «Количественное определение».

Определение подлинности и количественное определение жирных масел, обладающих фармакологическим действием, проводят по биологически активным веществам масла, обуславливающим его фармакологическую активность.

Испытания на посторонние примеси, такие как «Тяжелые металлы» и «Мыла», являются обязательными для всех жирных масел. Испытания на наличие фосфорсодержащих и экзогенных веществ проводят в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации на масло жирное растительное конкретного наименования. Показатель качества «Гидроксильное число» применим только к маслам типа касторового, содержащего в составе триацилглицеридов остатки гидроксикислот.

Описание. Прозрачные, бесцветные или более или менее окрашенные маслянистые, подвижные или малоподвижные жидкости или твердые вещества без запаха или со специфическим характерным запахом.

Как правило, твердые масла имеют белый или желтовато-белый цвет, жидкие масла чаще всего окрашены в желтый, зеленый, оранжевый и другие цвета.

Жирные растительные масла, предназначенные для парентерального

применения, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, должны быть прозрачными при температуре до 10 °С, не должны иметь запаха (или быть почти без запаха).

Растворимость. Практически не растворимы в воде, мало растворимы в спирте, легко – в хлороформе, петролейном эфире, гексане, хлористом метиле, четыреххлористом углероде, в уксусной кислоте ледяной. Исключение составляет касторовое масло, легко растворимое в спирте, трудно – в петролейном эфире.

Подлинность. Для установления подлинности жирных масел используют качественные реакции, а также современные физические, химические и физико-химические методы: хроматографию в тонком слое сорбента, высокоэффективную тонкослойную хроматографию, газовую хроматографию, спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях, спектрометрию в инфракрасной области и др.

При наличии в жирных маслах экзогенных антиоксидантов установление их подлинности проводят в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации.

Плотность. Определяют с помощью пикнометра в соответствии с требованиями ОФС «Плотность».

Температура плавления и/или Температура затвердевания. Определяют в соответствии с требованиями ОФС «Температура плавления» и ОФС «Температура затвердевания».

Показатель преломления. Определяют в соответствии с требованиями ОФС «Рефрактометрия».

рН. рН водной вытяжки жирного масла должен быть от 5,8 до 7,0. Определяют в соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия». Навеску масла массой от 2,0 до 5,0 г (конкретная величина навески должна быть указана в фармакопейной статье или нормативной документации) встряхивают в течение 10 мин с 25 мл воды.

Кислотное число, гидроксильное число, число омыления, йодное

число, перекисное число, анизидиновое число. Определение указанных показателей проводят в соответствии с требованиями соответствующих общих фармакопейных статей.

Кислотное число не должно превышать 5,0. Кислотное число жирных масел, предназначенных для приготовления парентеральных лекарственных средств, должно быть не более 0,56.

Жирные растительные масла, предназначенные для приготовления парентеральных лекарственных средств, должны иметь число омыления от 185 до 200.

Йодное число жирных растительных масел, предназначенных для приготовления парентеральных лекарственных средств, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации, должно быть от 79 до 141.

Перекисное число не должно превышать 10,0. Определение данного показателя проводят в первую очередь после отбора пробы от серии испытуемого масла.

Испытание по показателю «**Число омыления**» проводят из навески 2,0 г (если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации).

Индекс окисленности. Значение величины индекса окисленности жирного масла не должно превышать величины, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Около 0,04 г (точная навеска) испытуемого жирного масла помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл гексана, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и снова перемешивают (испытуемый раствор). Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 232 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют гексан.

Индекс окисленности жирного масла (*ИО*) рассчитывают по формуле:

$$ИО = A_{232}/(a \cdot 2) \cdot l,$$

где A_{232} – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 232 нм;

a – навеска жирного масла, г;

l – толщина слоя кюветы, см.

Неомыляемые вещества. Количество веществ, содержащихся в жирном масле, не подвергшихся щелочному гидролизу и перешедших в липофильный растворитель из спирто-щелочной реакционной смеси, определяют по следующей методике.

Около 3 г (точная навеска) испытуемого масла помещают в колбу вместимостью 250 мл со шлифом, прибавляют 20 мл свежеприготовленного калия гидроксида спиртового раствора 2 М и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч с момента начала кипения смеси. Затем в колбу прибавляют 80 мл воды и нагревают на водяной бане в течение 30 мин. Полученная реакционная смесь должна быть прозрачной (при необходимости процесс гидролиза продолжают до получения прозрачного раствора). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь переносят в делительную воронку вместимостью 250 мл. Колбу ополаскивают 60 мл воды, которую добавляют в ту же делительную воронку. Затем в воронку прибавляют 50 мл эфира и осторожно, не допуская образования эмульсии, взбалтывают. После разделения слоев верхний эфирный слой сливают в делительную воронку вместимостью 200 мл. Реакционную смесь обрабатывают аналогичным образом еще два раза порциями эфира по 25 мл, после чего водно-щелочной слой отбрасывают. При образовании стойкой эмульсии в воронку следует добавить 5 капель спирта 96 %. Объединенные эфирные извлечения в делительной воронке промывают несколькими порциями воды по 40 мл до исчезновения щелочной реакции в последней порции водного слоя (индикатор – фенолфталеин). Водные извлечения отбрасывают. Эфирный экстракт фильтруют через бумажный фильтр в высушенную до постоянной массы круглодонную колбу вместимостью 250 мл со шлифом. На бумажный фильтр предварительно помещают около 8 г натрия сульфата безводного. После окончания

фильтрования фильтр с натрия сульфатом промывают тремя порциями эфира по 10 мл, собирая фильтрат в ту же колбу. Эфир отгоняют на роторном испарителе при температуре водяной бани не выше 40 °С досуха. Колбу с сухим остатком сушат при комнатной температуре до удаления запаха эфира, а затем сушат по постоянной массы при температуре 100 – 105 °С.

Содержание неомыляемых веществ в жирном масле в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 100}{a},$$

где a – навеска испытуемого масла, г;

m_1 – масса пустой колбы, г;

m_2 – масса колбы с остатком после высушивания, г.

Примечание: *Приготовление калия гидроксида спиртового раствора 2 М.* 5,6 г калия гидроксида растворяют в спирте 96 % в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Посторонние жирные масла. Обнаружение возможной примеси посторонних жирных масел проводят в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации на жирное масло конкретного наименования.

Летучие вещества. Содержание летучих веществ в жирном масле не должно превышать 0,15 %. Определение проводят методом высушивания 5 г (точная навеска) жирного масла при 100 – 105 °С до постоянной массы.

Остаточные органические растворители. Определяют в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

Парафин, воск, смоляные и минеральные масла. 1,0 г испытуемого жирного масла помещают в плоскодонную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл калия гидроксида спиртового раствора 0,5 М и нагревают с обратным холодильником на водяной бане при периодическом перемешивании в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной

температуры к реакционной жидкости прибавляют 25 мл воды и перемешивают. Полученная жидкость должна быть прозрачной.

Примечание: *Приготовление калия гидроксида спиртового раствора 0,5 М.* 1,4 г калия гидроксида растворяют в спирте 96 % в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

Альдегиды. Около 1,0 г испытуемого жирного масла помещают в пробирку вместимостью 10 мл, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и осторожно взбалтывают в течение 1 мин. После этого к реакционной смеси прибавляют 1 мл свежеприготовленного флороглюцина раствора в эфире 0,1 % и осторожно встряхивают содержимое. Не должно наблюдаться розового или красного окрашивания.

Вода, белки. 1,0 г испытуемого жирного масла помещают в пробирку вместимостью 10 мл, прибавляют 2 мл бензина авиационного и перемешивают. Раствор должен быть прозрачным и в нем не должно наблюдаться образования осадка.

Содержание воды в жирном масле, предназначенном для приготовления растворов для парентерального введения, определяют по методу Фишера из навески 3,0 г. Содержание воды не должно превышать 0,3 %.

Мыла. Содержание мыла в жирном масле, используемом для приготовления растворов для парентерального введения, не должно быть более 0,001 %. Содержание мыла в жирном масле, используемом для иных целей, не должно быть более 0,01 %.

Определение мыла в невысыхающих жирных маслах (миндальное, персиковое и др.), предназначенных для приготовления растворов для парентерального введения, проводится по нижеприведенной методике.

Около 5,0 г (точная навеска) жирного масла сжигают в фарфоровом тигле и прокаливают. Остаток не должен превышать 0,01 %. К остатку в тигле прибавляют 1 мл свежeproкипяченной воды, растворяют при нагревании на водяной бане и добавляют 2 капли раствора фенолфталеина

1 %. Жидкость не должна быть окрашена, или появившееся слабо-розовое окрашивание должно быстро исчезнуть.

В жирных маслах, предназначенных для внутреннего и наружного применения и не предназначенных для приготовления растворов для парентерального введения, определение мыла проводят по следующей методике: 50 мл воды помещают в коническую плоскодонную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 10 капель фенолфталеина раствора 1 % и кипятят на плитке в течение 1 мин, при этом жидкость должна быть бесцветной. Затем к горячей воде прибавляют 5,0 г масла, взбалтывают и кипятят в течение 5 мин, после чего колбу с эмульсией охлаждают до комнатной температуры. Колбу ставят на лист белой бумаги и прибавляют еще 10 капель фенолфталеина раствора 1 %. Водный слой должен быть бесцветным.

Фосфорсодержащие вещества. Определяют в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации на жирное масло конкретного наименования. Содержание фосфорсодержащих веществ должно быть не более 0,5 % в пересчете на стеароолеолецитин или не более 0,044 % в пересчете на P_2O_5 .

Цианиды, синильная кислота. Определение остаточных количеств цианидов и синильной кислоты в жирных маслах, получаемых из семян растений семейства розоцветных, проводят по следующей методике. В коническую колбу вместимостью 50 мл вносят 5 мл испытуемого жирного масла и прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 %. Колбу неплотно закрывают корковой пробкой со щелью в нижней части пробки по диаметру. В щель вставляют полоску фильтровальной бумаги шириной 1 см и такой длины, чтобы нижний край полоски находился на 1 – 1,5 см над уровнем содержимого колбы. Колбу закрывают пробкой со вставленной полоской и нагревают на водяной бане в течение 15 мин. Затем колбу снимают, кончик полоски, смоченный натрием гидроксида раствором 10 %, отрезают и помещают на дно фарфоровой чашки. На кусочек бумаги в чашке наносят

1 каплю железа(II) сульфата раствора насыщенного, чашку нагревают на водяной бане в течение 1 мин. Затем на тот же кусочек наносят 1 каплю железа(III) хлорида раствора 5 % и 1 каплю хлористоводородной кислоты концентрированной. На дне чашки не должно наблюдаться голубого или синего окрашивания.

Тяжелые металлы. Содержание тяжелых металлов должно быть не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы».

Объем содержимого упаковки. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

Извлекаемый объем. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем» для лекарственных форм для приема внутрь или ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

Микробиологическая чистота. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота». Требования к микробиологической чистоте устанавливаются в зависимости от назначения жирного масла.

Стерильность. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность», установленными для стерильных лекарственных средств, произведенных на основе жирных масел.

Количественное определение

Количественное определение биологически активных веществ в жирных маслах проводят с использованием методов газовой хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и других методов, указанных в фармакопейных статьях или нормативной документации на конкретные виды жирных масел.

Количественное определение экзогенных антиоксидантов. Если для стабилизации жирного масла был использован дополнительно введенный экзогенный антиоксидант, то его количественное определение проводят в

соответствии с методикой и нормами, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации на жирное масло.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Жирные масла упаковывают в стеклянную, металлическую или другую хорошо укупоренную тару, заполненную доверху. Вид упаковки указан в фармакопейной статье или нормативной документации на жирное масло.

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы».

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации на жирное масло.

СРОК ГОДНОСТИ

В соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации на жирное масло. Устанавливают отдельно для жирного масла «ангро» и для расфасованного без вскрытия упаковки. Для расфасованного жирного масла указывают срок годности после первого вскрытия потребителем упаковки с жирным маслом.